

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**INFLUENCIA DE LOS DIAGNÓSTICOS
SECUNDARIOS EN LA EFICACIA DE LA
TOXINA BOTULÍNICA COMO TRATAMIENTO
DE LA VEJIGA HIPERACTIVA**

D. Francisco Campanario Pérez

TESIS DOCTORAL

Junio de 2018

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Influencia de los diagnósticos secundarios en la eficacia de la toxina botulínica como tratamiento de la vejiga hiperactiva”, realizada por D. D. Francisco Campanario Pérez, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 11 de junio de 2018.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA:

Que D. D. Francisco Campanario Pérez ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Influencia de los diagnósticos secundarios en la eficacia de la toxina botulínica como tratamiento de la vejiga hiperactiva”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 11 de junio de 2018.

Fdo. Dra. D^a. María Fernanda Lorenzo Gómez

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mi Directora, la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal. Sin su ilimitada capacidad de trabajo y extrema dedicación este proyecto no hubiera sido posible, por siempre estar ahí, gracias.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial nuevamente a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar, tanto españoles como extranjeros, por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

A Rocio y Rubén, sois los mejores hermanos que pudiera imaginar.

A Beatriz, por su inestimable ayuda y colaboración.

A todas las personas que no nombro pero que han caminado conmigo en este complicado camino que es la vida.

A mis padres, a ellos les debo todo lo que soy.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	15
1.Vejiga hiperactiva	17
1.1.Definición	17
1.2.Epidemiología	17
1.3.Importancia en la calidad de vida e impacto económico	20
1.4.Anatomía y fisiología del suelo pélvico	22
1.4.1.Anatomía del suelo pélvico en la mujer	23
1.4.2.Anatomía del suelo pélvico en el varón	29
1.4.3.Neurofisiología del suelo pelviano	34
1.4.3.1 Efecto del envejecimiento en el mecanismo de incontinencia	42
1.4.3.2 Neuropatía del nervio pudendo	43
1.4.4.Incontinencia urinaria de urgencia	47
1.5.Diagnóstico de vejiga hiperactiva	49
1.5.1.Anamnesis, exploración física, diario miccional y tests de incontinencia	50
1.5.2.Pruebas de laboratorio	58
1.5.3.Pruebas de imagen	59
1.5.4.Estudio urodinámico	61
1.5.5.Cuestionarios (ICIQ-SF, SF-36)	70
1.6.Tratamiento de vejiga hiperactiva	74
1.6.1.Tratamiento del comportamiento/conductual, higiénico dietético y fisioterapia del suelo pélvico	75
1.6.2.Tratamiento farmacológico vía oral	79
1.6.3. Tratamiento farmacológico vía transdérmica	85
1.6.4.Otros tratamientos	87
2.Toxina botulínica	93
2.1. Descripción	93
2.2. Historia	97
2.3.Tratamiento con toxina botulínica	104
2.3.1.Indicaciones	104
2.3.2.Efectos adversos, interacciones y contraindicaciones	112
2.3.3.Técnica de inyección vesical	117
3.Relación de segundos diagnósticos con la patología del suelo pelviano	122
3.1.Relación de enfermedades sistémicas con la patología del suelo pelviano	122

3.1.1. Dolor pélvico crónico	122
3.1.2. Síndrome de vejiga dolorosa / cistopatía intersticial	122
3.1.3. Lupus eritematoso sistémico	123
3.1.4. Síndrome de Sjogren	127
3.1.5. Fibromialgia	128
3.1.6. Disfunción neurógena del tracto urinario inferior.	130
3.2.Relación de antecedentes patológicos y quirúrgicos del tracto urinario con la vejiga hiperactiva y otras complicaciones en la mujer (cirugía de la incontinencia y del prolapso)	140
3.3.Relación de antecedentes patológicos y quirúrgicos del tracto urinario con la vejiga hiperactiva en el varón (HBP, cirugía prostática)	148
II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	163
III.MATERIAL Y MÉTODO	167
1.Generalidades	169
2.Instalaciones	169
3.Método	170
3.1.Selección muestral	170
3.2.Diseño	170
3.3.Grupos de estudio	170
3.4.VARIABLES ESTUDIADAS	171
3.5.Tamaño muestral	172
4.Consentimientos informados	172
5.Análisis estadístico	172
6.Conflicto de intereses	173
IV. RESULTADOS	175
1.EDAD.	177
1.01.EDAD en grupo GG.	177
1.02.EDAD en grupos GGa, GGb	177
1.03.EDAD en grupo GA.	178
1.03.1. EDAD en grupos GAa, GAb,GAc	178

1.04.EDAD en grupo GB.	180
1.04.1.EDAD en grupos GBa, GBb,GBc	180
1.05.EDAD en grupo GAa y GBa.	181
1.06.EDAD en grupos GAc, GBc	182
2.IMC.	183
2.01.IMC en grupo GG.	183
2.02.IMC en grupos GGa, GGb	183
2.03.IMC en grupo GA.	185
2.03.1IMC en grupos GAa, GAb,GAc	185
2.04.IMC en grupo GB.	186
2.04.1.IMC en grupos GBa, GBb, GBc	186
2.05.IMC en grupo GAa y GBa.	188
2.06.IMC en grupos GAc, GBc	189
3. TIEMPO DE SEGUIMIENTO.	190
3.01. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupo GG.	190
3.02. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GGa, GGb	190
3.03. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupo A.	191
3.03.1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GAa, GAb,GAc	191
3.04. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupo B.	193
3.04.1.TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GBa, GBb, GBc	193
3.05 TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GAa y GBa.	194
3.06 TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GAc y GBc.	195
4.Dosis de Toxina.	196
4.01. Dosis de Toxina en grupo GG.	196
4.02. Dosis de Toxina en grupos GGa, GGb, GGc	197
4.03. Dosis de Toxina en grupo GA.	198
4.03.1 Dosis de Toxina en grupos GAa, GAb,GAc	198
4.04. Dosis de Toxina en grupo GB.	199
4.04.1 Dosis de Toxina en grupos GBa, GBb, GBc	200
4.05. Dosis de Toxina en grupos GAa, GBa	201
4.06. Dosis de Toxina en grupos GAc, GBc	202
5.Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox	202
5.01. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GG	202
5.02. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GA y GC	202
5.03. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GA	203

5.03.1. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GAa y GAc	203
5.04. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GB	204
5.04.1. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GBa y GBc	204
6. Correlación Dosis Botox y Respuesta	205
6.01. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GG	205
6.02. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GA y GC	205
6.03. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GA	206
6.03.1. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GAa y GAc	206
6.04. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GB	207
6.04.1. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GBa y GBc	207
7. Diagnósticos secundarios	209
7.01. Diagnósticos secundarios en GG	209
7.02. Diagnósticos secundarios en GA, GB, GC	209
7.03. Diagnósticos secundarios en GA	213
7.03.1 Diagnósticos secundarios en GAa, GAb, GAc	213
7.04. Diagnósticos secundarios en GB	217
7.04.1. Diagnósticos secundarios en GBa, GBb, GBc	217
7.05. Diagnósticos secundarios en éxitos.	221
7.05.1. Diagnósticos secundarios en GAa y GBa.	221
7.06. Diagnósticos secundarios en fracasos.	223
7.06.1. Diagnósticos secundarios en GAc y GBc.	223
V. DISCUSIÓN	225
VI. CONCLUSIONES	255
VII. BIBLIOGRAFÍA	259
VIII. ANEXOS	301
Anexo 1. Abreviaturas empleadas en el texto.	301
Anexo 2. Leyenda de figuras.	307
Anexo 3. Leyenda de tablas.	313

I. INTRODUCCIÓN

1. VEJIGA HIPERACTIVA

1.1. Definición

La vejiga hiperactiva (VH) denominada como Síndrome VH (urgencia), se define como aquella urgencia urinaria, normalmente acompañada de frecuencia y nocturia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia, en ausencia de ITU u otras patologías obvias (1) (2) (3). La urgencia es el síntoma clave en la fisiopatología de la VH y es la que provoca la aparición del resto de los síntomas (4). Al ser un dato de información sensitiva, es de carácter subjetivo, y por ello se dificulta su evaluación. Asimismo, esta dificultad se ve incrementada si se tiene en consideración que no todos los síntomas de la VH están presentes en todos los pacientes, ni tienen la misma gravedad, ni son percibidos de la misma manera por los diferentes sujetos que la padecen (5).

La VH se caracteriza por urgencia miccional aislada o en combinación con otros síntomas como son la incontinencia de urgencia, el aumento de la frecuencia miccional y la nocturia. Los síntomas no pueden ser secundarios a otras patologías o condiciones metabólicas de los pacientes. La combinación de síntomas es sugestiva de hiperactividad del detrusor demostrable por estudio urodinámico. No obstante, es importante también destacar que no siempre las contracciones involuntarias detectadas durante la realización de un estudio urodinámico se acompañan de síntomas en todos los pacientes (6).

1.2. Epidemiología

Según la Guía Clínica de la Asociación Europea de Urología, se estima que la prevalencia de vejiga hiperactiva en los varones adultos varía entre el 10 % y el 26 %, siendo la incontinencia de urgencia el subtipo más frecuentemente encontrado en varones (40-80% de los casos), es conocido además que la incidencia aumenta conforme lo hace la edad de los sujetos. Así se reportan incidencias de 0,7% en varones de 50-59 años, 2,7% entre 60-69 años y de 3,4% en >70 años (7).

Es importante establecer la diferencia entre la presencia de incontinencia de urgencia ocasional y las molestias que subjetivamente pueda provocar en determinado individuo en particular. Así en el estudio EpiLUTS (realizado en EEUU, Reino Unido y

Suecia para una población entre 40-99 años) (8) aun cuando el 22,4% de los varones y el 35,7% de las mujeres tenían un historial de incontinencia de urgencia ocasional. Curiosamente solo el 6% de los varones y el 12% de las mujeres indicaron tener pequeñas molestias por el síntoma de la urgencia. En esta misma línea el análisis de la molestia consecuente de la enfermedad en el estudio EPIC (Suecia, Italia, Canada, Alemania y Reino Unido con una población de referencia mayor de 18 años) (9), en mas de 19000 pacientes de ambos sexos, mostraba que la presencia de incontinencia urinaria de forma ocasional no era considerada como molestia por la mayoría de los individuos, así con una incidencia de vejiga hiperactiva en este estudio del 13% en mujeres y el 11% en hombres, casi la mitad (46%) de los pacientes con diagnóstico de vejiga hiperactiva no referían que los síntomas fuesen percibidos como molestos.

Si tenemos en cuenta la población europea, el 16% de los sujetos mayores de 40 años sufre síntomas de VH. Si bien como hemos comentado, la incidencia aumenta con la edad, cuando vemos la distribución por sexos la prevalencia en mujeres menores de 60 años es mayor que en hombres (10,6%, frente a 8,1%), mientras que en varones la prevalencia aumenta por encima de dicha edad (19,1%) (10, 11).

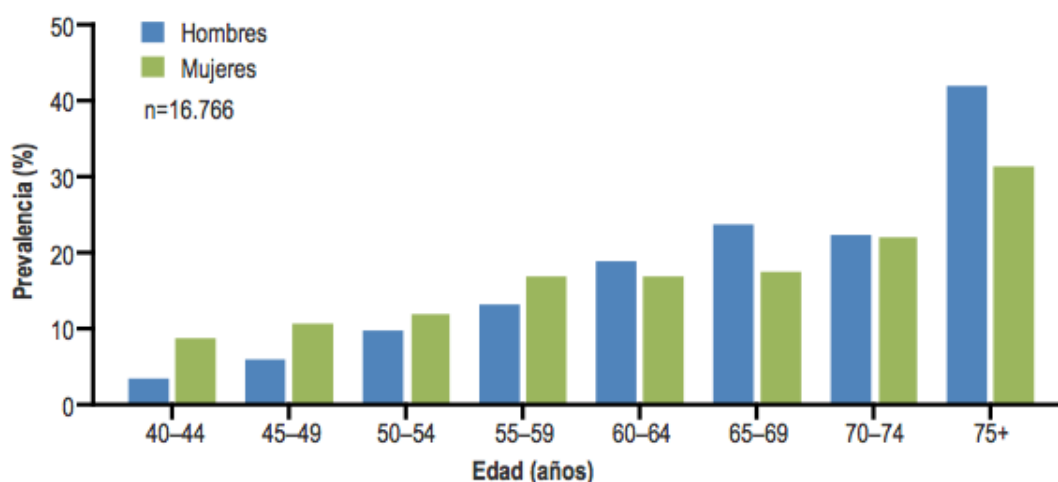


Tabla 1. Prevalencia de vejiga hiperactiva en población europea (11).

Si nos centramos en la forma de presentación, la VH con incontinencia urinaria es mas habitual en mujeres, mientras que la presencia de VH no asociada a incontinencia lo es en los varones (12, 13).

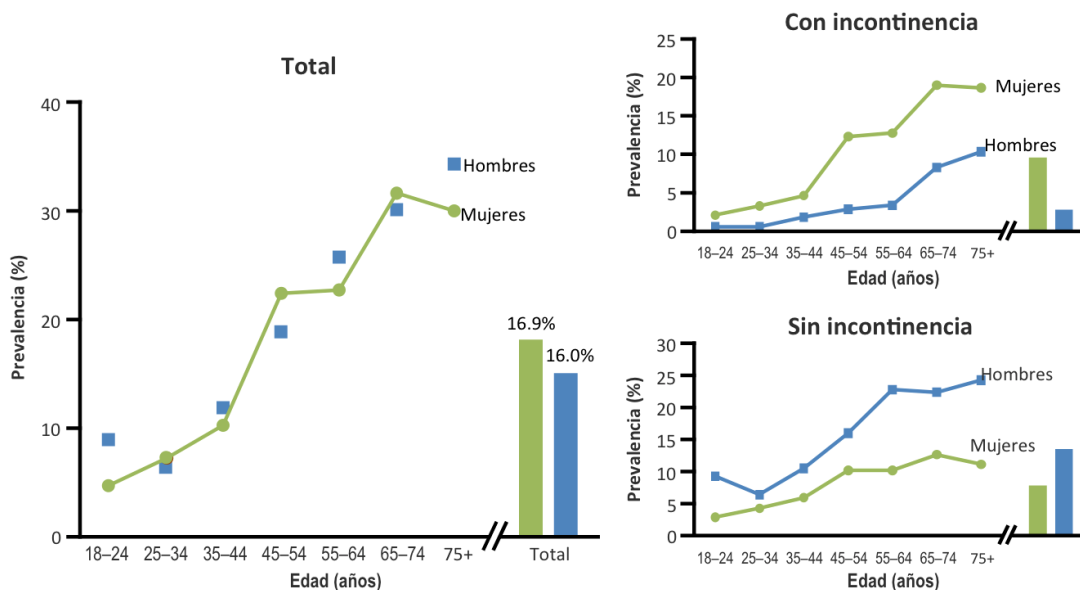


Tabla 2. Prevalencia de vejiga hiperactiva con y sin incontinencia asociadas (12).

Varias afecciones crónicas comunes, tales como depresión, estreñimiento, trastornos neurológicos y disfunción eréctil, se han asociado de manera significativa a vejiga hiperactiva, incluso después de ajustar los resultados a covariables importantes tales como la edad, el sexo y el país de residencia (14). Aunque son los individuos de mayor edad los que muestran mayores incidencias de vejiga hiperactiva, no hay que obviar otros factores que podrían condicionar el mayor riesgo de padecerla en la edad adulta, como por ejemplo padecer urgencia urinaria durante la infancia supone un incremento del riesgo de padecerla en la edad adulta (7).

Comparando los países europeos de nuestro entorno para comparar la incidencia de incontinencia en la población, los resultados son similares. España tiene una menor prevalencia de incontinencia de forma global y Francia una mayor incidencia de incontinencia de urgencia (15). El estudio EPICC (16), realizado como proyecto institucional de la Asociación Española de Urología, proporciona datos epidemiológicos de España sobre la prevalencia de vejiga hiperactiva, de incontinencia urinaria y de enuresis nocturna, a través del estudio de diferentes grupos de la población general; mujeres entre 25 y 64 años, varones entre 50 y 64 años, ancianos institucionalizados de ambos sexos y niños de ambos sexos escolarizados en enseñanza primaria. De 3.090 mujeres se encontró una media de 7,25% de incontinencia urinaria, siendo de 4,99% en menores de 45 años; 7,92% en 45-54 años y 11,73% en 55-64 años. Estos datos son inferiores a otros estudios de prevalencia españoles, cuyas cifras varían entre 14 y 40% para la población similar (17). De este estudio se obtuvieron otros datos de interés, como

la elevada prevalencia de incontinencia urinaria en personas institucionalizadas de más de 65 años, alcanzando el 40% y siendo una cifra similar a otras publicadas en España (18).

1.3.Importancia en la calidad de vida e impacto económico

El concepto de calidad de vida ha experimentado un desarrollo recientemente pasando a utilizarse con mucha frecuencia, hasta tal punto que se ha convertido en una expresión común, tanto en los ámbitos profesionales como en la vida cotidiana. El ámbito de la salud no es ajeno a esta influencia y muchos profesionales recurren a él para intentar acercarse a la realidad psicosocial del enfermo. Este término nace en los EEUU tras finalizar la II Guerra Mundial en el momento histórico del desarrollo del Estado de Bienestar (19).

Para evaluar el impacto de incontinencia en la calidad de vida, contamos con la historia clínica, los diarios miccionales y los cuestionarios. De entre todos estos instrumentos, los cuestionarios incluidos en las Guías Clínicas Europeas juegan un papel fundamental y son elementos fundamentales en la evaluación de la incontinencia. La metodología para el desarrollo de dichos cuestionarios fue revisada en el 5th International Consultation of Incontinence en el año 2012 (20), siendo que, muchos cuestionarios utilizados actualmente, y que han de validarse para cada idioma, son fruto de dicha conferencia internacional.

Muchos cuestionarios van enfocados a adultos que no padecen incontinencia urinaria, es por ello que extrapolarlos a pacientes que si la padecen puede inducir a cierto grado de confusión. Por otro lado existen herramientas que diferencian los diferentes tipos de incontinencia en mujeres como el QUID y el 3IQ (21), (22); sin embargo, en el caso de los varones el ICIQ-UI-SF no establece las mencionadas diferencias (23).

Debido a estas diferencias, no existe cuestionario que cumpla con todos los requisitos para poder realizar una evaluación correcta de los pacientes con incontinencia urinaria. Por ello, es el especialista el que utilizando las herramientas de las que dispone, debe realizar la valoración inicial de los pacientes, así como el resultado de los tratamientos en la mejoría de la enfermedad (24).

Para muchos expertos los mejores indicadores de efectividad de los servicios sanitarios podrían ser los *indicadores de Calidad de Vida relacionada con la Salud*

(ICVRS), el Bienestar y la satisfacción de los ciudadanos. Dichos indicadores valoran la percepción global del paciente en el que realizamos una actividad medica o quirúrgica de forma global. Por motivos de calidad del cuestionario, así como de repercusiones sanitarias y sociales, se recomienda el uso como instrumento específico de CVRS, el *Cuestionario para Evaluar la Calidad de Vida en pacientes con incontinencia Urinaria (Kings health Questionnaire)*. (19).

El efecto sobre la calidad de vida depende tanto de la severidad de la incontinencia urinaria, como de las actividades habituales de los paciente y sus áreas de interés (25). La incontinencia de urgencia es considerada como el subtipo mas molesto de incontinencia urinaria en términos de calidad de vida (26). Tal y como establecen Riss y Kargl, se pueden reconocer 3 áreas fundamentales de importancia en la influencia de la calidad de vida de los pacientes (27):

- Actividad diaria: difícil de evaluar por la cantidad de factores que pueden influir en su medición, dependiendo sobre todo de la capacidad para cuidar la higiene personal de las pacientes (por ejemplo durante las horas de trabajo)
- Actividades lúdicas: como puede ser hacer deporte, viajar, etc..
- Vida sexual: puede verse afectada de forma importante, ya que si bien la influye en la incontinencia de esfuerzo por la penetración durante el coito, la incontinencia de urgencia se suele poner mas de manifiesto de forma involuntaria durante el orgasmo.

En lo referente al coste económico de la incontinencia de urgencia se presentan ciertos inconvenientes relacionados con su cálculo debido en parte a la variabilidad de definiciones de incontinencia de urgencia, metodología y poblaciones a estudio. Se debe tener en cuenta tanto los costes directos (gasto en pañales, procesos diagnósticos y terapéuticos,...), como los indirectos (absentismo laboral, coste de cuidadores,..). Es necesario en este punto, conocer el porcentaje de adultos que padecen la enfermedad para calcular los costes indirectos y directos a la sociedad. Lo que hace mas difícil la medición en la mayoría de estudios es que no informan acerca de la severidad y frecuencia de la incontinencia, o al menos no lo hacen de una manera homogénea, dificultando su análisis.

En una revisión publicada por Ian Milsom en *European Urology* (28) sobre los costes originados por la incontinencia de urgencia en Europa, Canada, Estados Unidos y Australia concluían que el gasto en incontinencia de urgencia aumentara un 25% en la

próxima década debido entre otros factores, y fundamentalmente al envejecimiento de la población.

En Europa y Canadá el gasto estimado en costes directos e indirectos, se encuentra en torno a los 7 billones de euros/año, de los cuales España se gasta unos 172 millones/año en el manejo de ésta patología (29), sin contar otros costes intangibles o la pérdida de productividad debida al absentismo. De la misma manera se estima que el gasto en cinco países europeos, entre los que se encuentra España, aumentará de 4,2 billones de euros que se gastaban en el año 2000 a 5,2 billones de euros para el año 2020 (30). El mayor gasto es el provocado por los absorbentes, suponiendo aproximadamente el 63% por paciente, es el precio en dicho producto lo que hace que la diferencia de gasto entre países sea mayor (269 € en Reino Unido/paciente/año, frente a 706 € en Italia).

En un estudio comparativo de costes directos entre Reino Unido/Irlanda, Alemania y España (31), el gasto en incontinencia urinaria de urgencia por paciente varia de forma importante, siendo el coste anual per cápita de 300 € y 398 € en los dos primeros y de 615 € en España, este tipo de incontinencia es el mas costoso, si lo comparamos con los subtipos de incontinencia de esfuerzo o mixta. Como en trabajos anteriores el gasto mas importante fue en absorbentes (el 51% del total).

1.4. Anatomía y fisiología del suelo pélvico

El suelo pélvico, formado por músculos, fascias y ligamentos tiene una importancia vital en el sostén de los órganos pélvicos, así como en el desarrollo normal y funcionamiento tanto de la excreción y contención urinaria y fecal como de la función sexual.

De forma genérica, está compuesto por el diafragma pélvico, constituido por los músculos elevadores del ano e isquicoccígeos, la membrana perineal que se inserta en todo el arco óseo púbico (dejando un pequeño orificio en su parte anterior) con el borde posterior libre y el espacio perineal profundo que contiene una lámina de músculo esquelético que realizará las dos funciones principales; el esfínter estriado de la uretra y el esfínter uretrovaginal (32).

1.4.1. Anatomía del suelo pélvico en la mujer

Estructura ósea femenina:

la pelvis ósea está compuesta por el sacro y el cóccix situados medialmente y lateralmente la conforman el isquion, el pubis y el ilion. La estabilidad a dichas estructuras nos viene dada por estructuras ligamentosas que limitan la movilidad y añaden estabilidad.

Llamaremos pelvis verdadera a la situada mas inferior del estrecho superior y la pelvis falsa a la situada cranealmente. El estrecho superior está formado por (33):

- Dorsalmente: promontorio del sacro
- Lateralmente: línea innominada
- Centralmente: rama superior y sínfisis del pubis

Es la pelvis verdadera la que contiene la porción inferior de los órganos de los sistemas digestivo y genitourinario, siendo en el sexo femenino mas ligera y con una forma circular. El contorno es de la cavidad pélvica es circular o con forma ovalada. El sacro y el cóccix se sitúan mas planos que en el caso del varón, además el sacro es mas ancho y el ángulo del arco púbico es mas abierto, lo que hace que la pelvis sea mas ancha con huesos coxales mas abiertos.

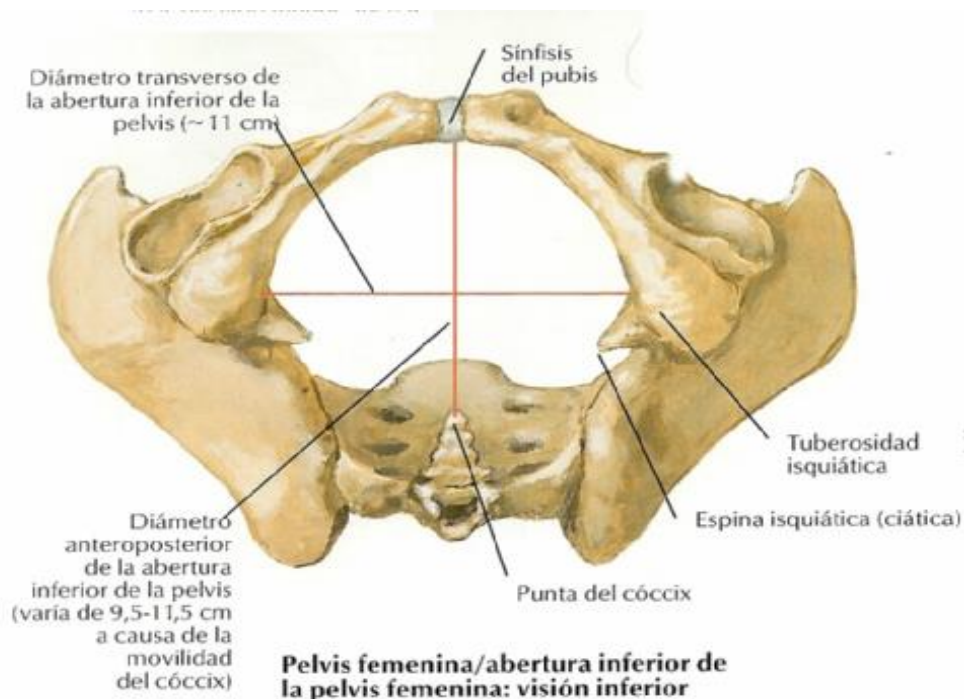


Figura 1. Estructura de pelvis ósea femenina (33).

Estructuras musculares:

El músculo elevador del ano forma casi la totalidad del suelo de la pelvis. Se extiende desde la pared anterolateral de la pelvis a la región anal. En el caso de la mujer los músculos de ambos lados se cruzan por detrás de la vagina y rodeando al ano. Dorsalmente los músculos de ambos lados se fusionan formando el ligamento anococcígeo, que a su vez termina insertándose en la cara anterior del cóccix. El hiato urogenital es la apertura que se forma en la parte anterior, permitiendo el paso de la uretra y la vagina.

Podemos identificar tres partes diferentes constituyendo el músculo elevador:

- Músculo Pubococcígeo: originado en el pubis, puede dividirse a su vez en músculo pubovaginal y puboanal.
- Músculo Puborrectal: originado en el pubis se dirige de forma descendente hasta rodear la parte distal del recto, formando un acodamiento denominado flexura perineal, que tiene importancia en la continencia fecal.
- Músculo Iliococcígeo: no se origina en ningún hueso, sino en la aponeurosis del obturador interno, uniéndose al músculo contralateral para formar el ligamento anococcígeo.

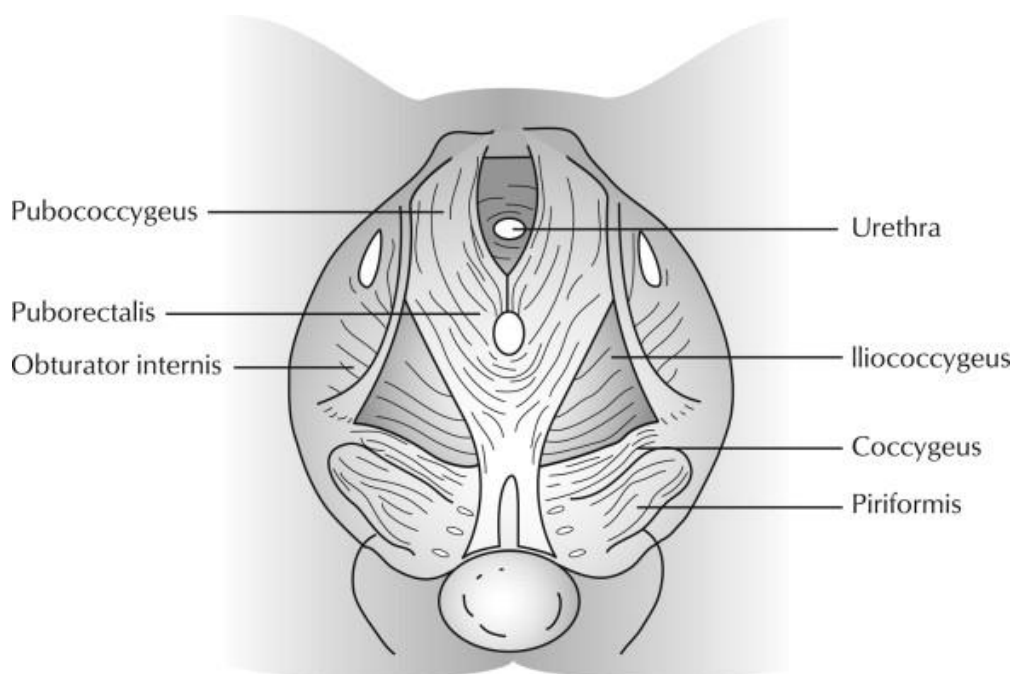


Figura 2. Músculo elevador del ano (34).

Los músculos con inserción en el pubis cruzan perpendicularmente la vagina, pasando muy próximos a la vulva, estos elevadores no llegan a unirse en la parte mas anterior dejando lo que se conoce como hiato genital. Dicha zona es un punto débil de unos 2 centímetros que se encuentra cerrada unicamente por el tabique vesicovaginal.

La función de éste músculo es doble, por una parte eleva el suelo de la pelvis lo que permite la compresión del contenido abdominal por la musculatura anterolateral del abdomen, lo que facilita la defecación, micción, levantar objetos pesados (fija el tronco durante los movimientos mas potentes de los miembros superiores), estornudo,... Además interviene en el control voluntario de la micción y la continencia fecal (mediante el fascículo puborrectal) y es de utilidad en el soporte uterino.

El otro músculo que forma el diafragma pélvico es el isquicocócigeo, originado en la espina isquiática y ligamento sacroespinoso, insertándose en las caras laterales del cóccix y el sacro. Su forma es triangular y básicamente sirve para estabilizar las vísceras pélvicas y ayuda en la defecación al realizar una tracción posterior del cóccix durante la defecación.

Los ligamentos tienen una gran importancia en el mecanismo de la incontinencia, la fascia que rodea el musculo elevador del ano se condensa en determinadas partes dando lugar a 4 ligamentos de gran importancia:

- Ligamentos puborrectales: fijan la uretra media a la rama inferior del pubis, impidiendo la hipermovilidad de la misma y dividiéndola en uretra intrabdominal (se encarga de la continencia pasiva), complejo mediouretral (donde se insertan los ligamentos y el esfínter externo) y porción distal (sin función continente).
- Ligamentos uretro-pélvicos: son unas condensaciones de los ligamentos periuretrales y la fascia endopélvica en el cuello vesical y la uretra proximal que impedirá el prolapso de órganos pélvicos y favorecerá la continencia urinaria.
- Ligamentos pubocervicales: desde la cara anterior del cuello del útero y la cara posterior de la sínfisis del pubis, son un elemento de suspensión del cuello de la vejiga.
- Ligamentos cardinales: son la continuación proximal de la fascia pubocervical. Van desde la cara lateral del istmo uterino al arco tendinoso del obturador, se cree que forman parte de los ligamentos sacrouterinos (se dirigen del cérvix al sacro).

Uretra y vejiga:

La uretra se extiende desde el cuello de la vejiga hasta la vulva. Suele medir entre 3 y 5 centímetros de longitud y su diámetro es de unos 7 mm. Podemos dividir la uretra en tres segmentos (35):

- Uretra proximal: mide entre 1-2 cm de longitud y está formada por el cuello de la vejiga y la uretra intrabdominal. En pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo, esta porción de la uretra suele estar abierta.
- Uretra media: es la parte con mayor condensación de fibras musculoesqueléticas. En ella se ancla el ligamento pubouretral y en su porción mas distal nos encontramos con el esfínter externo.
- Uretra distal: actúa como un canal de paso para la orina.

Si dividiésemos la uretra de forma proximal o distal a su paso por el diafragma urogenital tendríamos la uretra pélvica, relacionada con la vena dorsal del clítoris, el plexo venoso vaginal, los ligamentos pubovesicales y la sínfisis del pubis. A nivel mas distal encontraríamos la uretra perineal que a su vez se relaciona con el tabique vesico-vaginal, músculo transverso profundo del periné, músculo estriado de la uretra, cuerpos cavernosos del clítoris y el bulbo del vestíbulo.

El esfínter uretral podría dividirse en dos componentes: el esfínter uretral interno, de musculatura lisa, y el esfínter uretral externo de musculatura estriada. A su vez el esfínter interno tiene una capa muscular interna con fibras longitudinales y otra capa externa con fibras circulares. La continencia urinaria se mantiene gracias a la acción combinada de ambos esfínteres. Mientras el esfínter interno se contrae de forma involuntaria, el externo tiene un control voluntario (36).

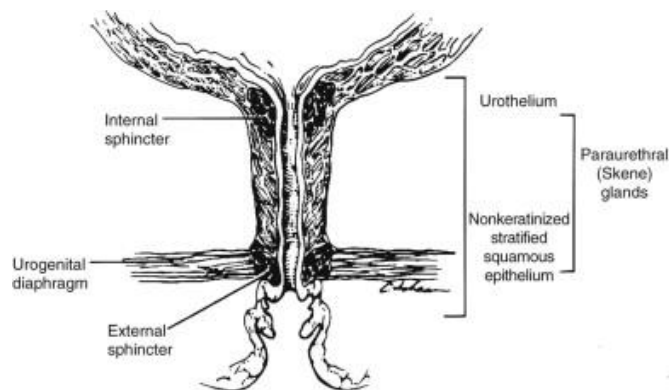


Figura 3. Uretra femenina (37).

Desde un punto de vista estructural se encuentra formada por tres capas; mucosa, con un epitelio muy similar al de la vejiga, submucosa compuesta por tejido conectivo muy rico en fibras elásticas, y finalmente la capa muscular con una capa longitudinal interna y otra circular externa, dicha estructura es similar en la uretra del varón (38).

La vejiga, situada por encima de la uretra tiene forma esférica. Se localiza en situación anterior al útero y a la vagina. Si no tiene orina en su interior su localización es completamente pélvica, sin embargo cuando se encuentra llena supera dicha localización, pudiéndose incluso palpar en abdomen el globo vesical. En su vértice se continua hacia la región umbilical con el uraco. Los uréteres desembocan de forma oblicua en la vejiga, lo que cierra su luz de forma mecánica cuando la misma se va llenando (39).

Relaciones anatómicas de la vejiga:

- Superior: peritoneo, asas intestinales, cuerpo del útero y ligamentos laterales del útero
- Anterior: unida a la pelvis por los ligamentos pubovesicales, contactando con el pubis mediante mediante la fascia umbilico-prevesical y el espacio retropúbico o de Retzius.
- Posteroinferior: cuello del útero y vagina, separados por el tabique vesicovaginal.
- Caras laterales: están recubiertas de peritoneo y se relacionan con los vasos umbilicales.

Desde un punto de vista microscópico la luz vesical está cubierta por un epitelio de transición de varias capas de espesor, subyacente a la misma tendremos la lamina propia. Por debajo nos encontramos con la capa muscular que está organizada en haces musculares lisos entrecruzados de forma aleatoria. Es en la parte mas inferior de la vejiga donde si adquieren una disposición mas ordenada en tres capas; longitudinales interna y externa y una circular en la capa media. El músculo vesical recibe el nombre de detrusor.

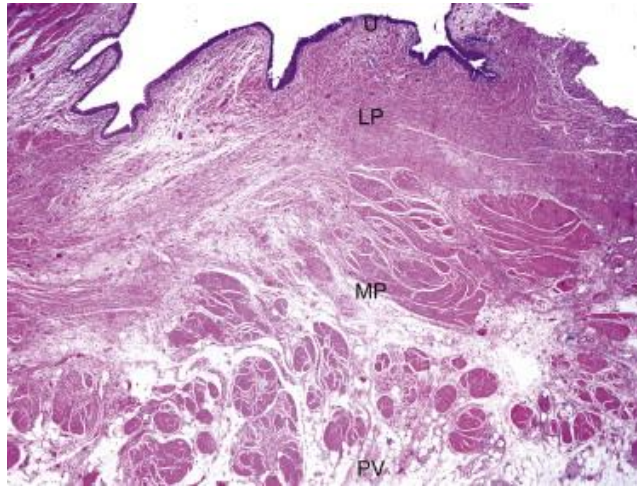


Figura 4. Imagen microscópica de la pared vesical (U: Urotelio, LP: Lamina propia, MP: Muscular propia, PV: Grasa perivesical) (40).

Los uréteres penetran en la vejiga por su parte posteroinferior y delimitan junto a la uretra un área triangular que denominamos triángulo.

Aparato genital femenino:

Lo conforman los ovarios, las trompas uterinas, el útero, la vagina y la vulva.

El útero se sitúa entre la vejiga y el recto, inferiormente encontramos la vagina y cranealmente se disponen las asas intestinales y el sigma. Normalmente si la vejiga y el recto no están muy llenos se encuentra en anteflexión y anteversión. El peritoneo que envuelve cranealmente las estructuras, forma el saco de Douglas entre el útero y el recto. El principal elemento de sustentación es el periné, mediante la pared vaginal, no obstante nos encontramos una serie de estructuras que ayudan a su fijación:

- Lateralmente: ligamentos anchos del útero.
- Anteriormente: ligamentos redondos.
- Posteriormente: pliegues rectouterinos.

El cuello del útero se podría dividir en tres partes en función de su relación con la vagina:

- Supravaginal: se relaciona lateralmente con los ligamentos anchos y posteriormente con los pliegues rectouterinos.
- Vaginal: es la porción en la que la vagina se inserta en el cuello, mide unos 0,5 cm, siendo más alta en su parte posterior que en la anterior.
- Infravaginal: es la parte que sobresale en la cavidad vaginal y que conocemos como hocico de Tenca.

Finalmente nos encontramos con la vagina, conducto situado entre la vejiga y el recto y lógicamente inferior al útero. Adopta una dirección oblicua y mide unos 7-9 centímetros.

Recto:

Es el segmento final del tracto digestivo, proximalmente es la continuación del sigma y desemboca en el ano, tiene una flexura a nivel del sacro y otra a nivel del periné. El recto perineal también se denomina conducto anal.

En la región pélvica se encuentra rodeado de peritoneo, formando el saco de Douglas en su unión con el útero. Separado de la vagina por el tabique rectovaginal y de forma lateral y posterior esta en proximidad con el espacio isquiorrectal. El conducto se encuentra rodeado por la fascia pélvica, el músculo elevador del ano y el esfínter externo del ano. En el varón no hay grandes diferencias anatómicas en este órgano con respecto a la mujer.

1.4.2. Anatomía del suelo pélvico en el varón

Estructura ósea masculina:

En el varón encontramos una serie de diferencias con la pelvis femenina (41):

- Paredes de la pelvis más gruesas.
- Abertura superior mas estrecha.
- Sínfisis del pubis mas alta.
- La concavidad de la pared sacrococcígea es menos acentuada.
- Abertura inferior menos amplia.
- Separación menos acentuada de las ramas pubianas, lo que hace que el ángulo del pubis sea menos amplio que en las mujeres.
- Agujeros obturadores de menor tamaño que en la mujer y de forma redondeada (en la mujer tiene forma triangular u ovoidea).

Estructuras musculares:

De la misma manera que en la mujer el músculo elevador del ano formará la principal estructura del diafragma urogenital, dividiéndose igualmente en tres porciones diferentes con algunas diferencias anatómicas:

- Músculo Pubococcígeo: originado en el pubis, puede dividirse a su vez en músculo puboprostático y puboanal.
- Músculo Puborrectal: originado en el pubis se dirige de forma descendente hasta rodear la parte distal del recto, formando un acodamiento denominado flexura perineal, que tiene importancia en la continencia fecal.
- Músculo Iliococcígeo: no se origina en ningún hueso, sino que tiene su origen en la aponeurosis del obturador interno, uniéndose al músculo contralateral formando el ligamento anococcígeo.

El esfínter estriado lo conforman las fibras mas mediales del músculo pubococcígeo, que se encuentra separado del esfínter prostatomembranoso por una capa de tejido conjuntivo muy fina. Lo conforman fibras de contracción rápida, que se encargan de cerrar la luz uretral al final de la micción o cuando hay elevaciones bruscas de presión abdominal (tos), y fibras de contracción lenta que se encargan de mantener el tono necesario, elevando los órganos pélvicos (próstata, vejiga y recto), para permitir al resto de esfínteres una función mas eficaz.

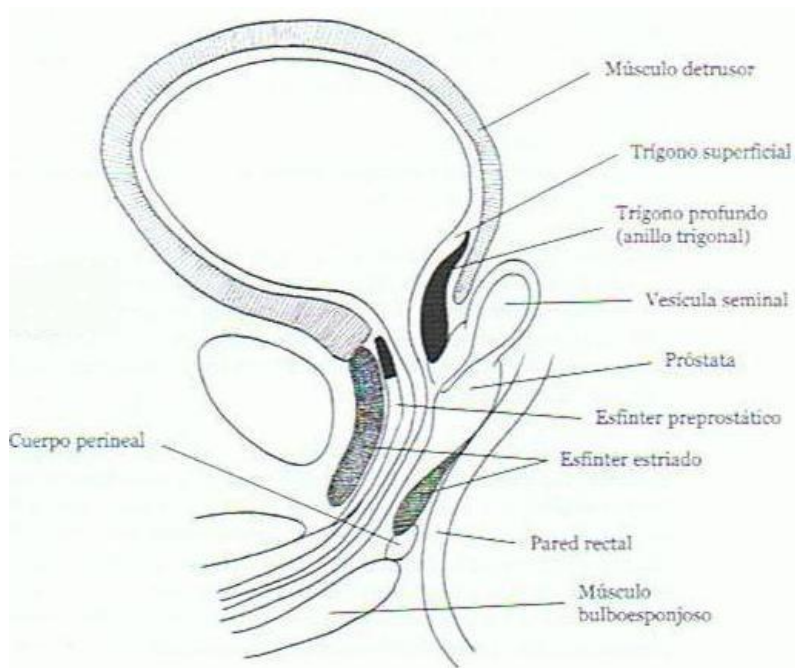


Figura 5. Corte sagital de pelvis masculina con diferenciación de estructuras musculares (42).

La fascia pélvica es una capa de tejido conectivo fibroso denso que rodea a la vejiga, uniéndola a los músculos elevadores del ano y al arco tendíneo de la fascia pélvica de forma lateral. Dicha fascia está especialmente desarrollada sobre la vejiga urinaria y la ampolla rectal, dando lugar al tabique rectoprostático (43). En el espacio que se forma entre la aponeurosis y el peritoneo situado de forma más craneal hay tejido graso con abundantes estructuras venosas por el que circularán las ramas de los vasos hipogástricos, los uréteres, los deferentes y el nervio obturador.

Inferior al músculo elevador se encuentra el músculo obturador interno. Entre ambos, tenemos un espacio que está relleno de grasa y por el que discurren los vasos hemorroidales y el nervio anal, dicho espacio no es otro que la fosa isquiorrectal de Velpeau (llamada también espacio pelvirrectal de Richter o isquioanal de Farabeuf), dichas estructuras también se encuentran en la anatomía femenina (44).

Uretra y vejiga:

La uretra en el varón en todo su recorrido desde la vejiga hasta el meato uretral forma unos compartimentos que están muy bien diferenciados, pudiendo dividirla en:

- Glandular
- Peneana
- Bulbar
- Membranosa
- Prostática

Los dos primeros segmentos se corresponden por lo que entendemos como uretra móvil, si bien la uretra bulbar puede ser relativamente móvil sobre todo en su tercio distal, es la uretra distal al ligamento del pene (en la región peneana o pendular) la que va a sufrir los cambios de posición y longitud, si se encuentra el pene en reposo o en erección. De ésta manera, también podremos hacer la división en uretra intrapélvica, perineal (desde la aponeurosis perineal media) y peneana (desde el ligamento suspensorio del pene) (45).

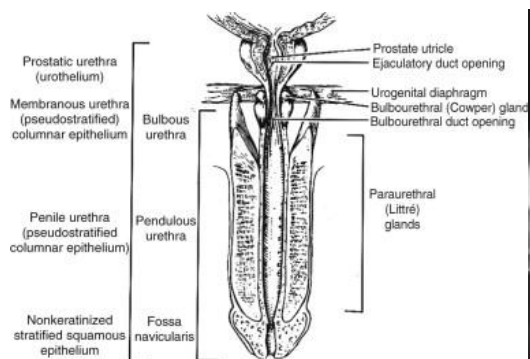


Figura 6

Figura 6. Imagen sección longitudinal uretra masculina (46).



Figura 7

Figura 7. Uretrografía. B: vejiga, pr: uretra prostática, m: uretra membranosa, b: uretra bulbar, p: uretra peneana. (47).

La luz uretral, como en la mujer, es un espacio virtual y al tener una gran elasticidad se permite su dilatación durante la micción o incluso su dilatación instrumental con diámetros de gran calibre. Tendremos no obstante dos zonas de menor calibre; en el meato uretral y la zona membranosa. La longitud media de la uretra es de 22,3 cm, con variaciones entre 15-29 cm, sin encontrar una correlación entre la longitud de la uretra y la estatura, el índice de masa corporal o la edad (48).

Proximal a la uretra prostática tenemos el músculo esfínter liso de la uretra, formado por fibras circunferenciales que se continua en su porción mas superior con las fibras circunferenciales de la vejiga, en la parte mas inferior disminuye su espesor, confundándose con la túnica muscular uretral (43).

El esfínter estriado de la uretra se encuentra en la uretra membranosa, encontrándose lateralmente al mismo nos encontramos con las glándulas de Cowper.

Aparato genital masculino

Está formado por el testículo, que es un órgano glandular doble de unas dimensiones aproximadas de 5x3x2,5 cm y un peso aproximado de 10-14 g, que produce los espermatozoides y las hormonas sexuales masculinas, están en el interior de unas serie de cubiertas que forman la bolsa escrotal. Su cara externa es convexa, estando el borde posterosuperior en íntima relación con el epidídimo. La vía seminal la forman una serie de conductos destinados al transporte y la maduración de los espermatozoides, estará a su vez integrada por los conductillos eferentes el epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador y la uretra (con función de conducto urinario y vía de salida del líquido seminal durante la eyaculación). Además de lo anterior, podemos incluir una serie de glándulas accesorias que se encargan de producir el líquido seminal, que junto con los espermatozoides, constituyen el semen (49):

- Próstata: es la glándula de mayor tamaño del aparato genital, situada entre la parte inferior de la sínfisis del pubis y el diafragma urogenital. Formada por unas 40 glándulas, entre las que se encuentran células neuroendocrinas.
- Vesículas seminales: la superficie posterior de las mismas se apoya en el recto, del cual está separada por la fascia de Denonvilliers. Son las encargadas de producir la mayor parte del volumen del semen.
- Glándulas bulbouretrales de Cowper: situadas por detrás y lateralmente a la uretra membranosa, producen un líquido claro que tiene un efecto lubricante sobre la uretra.

El pene tiene una longitud en flacidez controlada por el músculo liso de los cuerpos cavernosos. La longitud media desde el ángulo pubopeneano al meato es de 8,8 cm en estado de flacidez y 12,9 cm erecto, dicho tamaño en erección no está condicionado ni por la edad ni por el tamaño en estado de flacidez (50). El pene está formado por tres cilindros: los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso situado de manera ventral, donde

se sitúa la uretra. Excéntricamente a los mismos se encuentra la túnica albugínea (con una zona de debilidad en la zona ventral, entre las posiciones de reloj 5 y 7), la fascia de Buck, una capa de tejido celular subcutáneo y la piel (51).

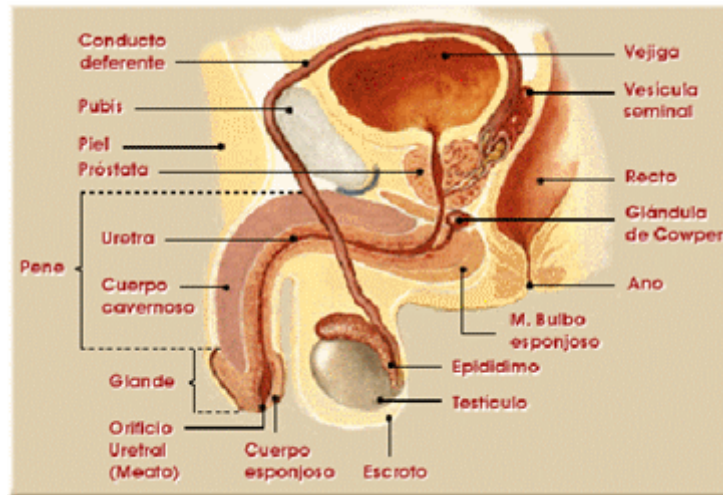


Figura 8. Anatomía del suelo pélvico en el varón (43).

1.4.3. Neurofisiología del suelo pelviano

En los peces, reptiles y aves no hay un órgano especializado en la excreción de sustancias hidrosolubles. En estos animales los desechos líquidos y sólidos se eliminan por la misma vía; la cloaca. Solo los mamíferos almacenan y eliminan por separado las sustancias de desecho líquidas y sólidas por medio del tracto urinario inferior y el tracto intestinal (52), haciendo que estos sistemas estén regulados de manera independiente y con una mayor complejidad que en el resto de especies.

Ya en los seres humanos, en un sujeto normal la micción se produce cuando la vejiga ha alcanzado su capacidad fisiológica, siendo el lugar y el momento los socialmente adecuados. La continencia precisa de una coordinación perfecta entre la vejiga y la uretra durante la fase de llenado vesical (53).

Durante el primer año de vida, la vejiga está controlada por el arco reflejo parasimpático medular sin regulación cortical. El cuello vesical y el esfínter estriado actúan de forma sinérgica con el detrusor. La vejiga durante este periodo es muy pequeña y por lo tanto no tiene una función de reservorio, siendo el número de micciones diarias en torno a 20. Asimismo, durante el primer año de vida la micción además de lo anterior,

se desencadenará por cualquier estímulo externo capaz de provocar la contracción refleja del detrusor junto con la relajación del esfínter estriado y del cuello vesical (54).

El control voluntario de los esfínteres ocurre entre los 3 y 5 años, pudiendo controlar la micción iniciando o interrumpiendo la misma independientemente del grado de repleción vesical, así como mantener la continencia durante el sueño.

La regulación de toda la coordinación de la micción está controlada por el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) y el sistema nervioso somático mediante la estimulación de receptores que se encuentran tanto en la vejiga y la uretra como en la musculatura periuretral (55).

La vejiga es un órgano que funciona como un depósito, pudiendo variar su capacidad normal entre 350-500 ml y se continúa con la uretra que es, como ya hemos comentado, una zona de paso de la orina.

La orina se acumula en la vejiga gracias al comportamiento del detrusor; es un músculo con un 70% de elementos elásticos (fibras musculares) y un 30% de elementos viscosos (fibras colágenas). Actúa durante la fase de llenado de forma pasiva y como una esfera viscoelástica; acomodándose de forma progresiva según se va llenando la vejiga, sin que aumente la presión hasta un determinado nivel de capacidad vesical normal (56); es lo que se denomina “acomodación”. La vejiga solo se contrae de forma voluntaria y si durante la fase de llenado hay alteraciones, como las contracciones involuntarias del detrusor, es cuando se puede producir la incontinencia de llenado, la uretra debe permanecer cerrada y si un aumento de la presión abdominal produce la apertura del cuello vesical, entonces aparece lo que se conoce como incontinencia urinaria de esfuerzo (36).

En relación con la capacidad de acomodación hay que tener en cuenta que el tono muscular es una capacidad intrínseca del músculo liso vesical y por lo tanto no depende del sistema nervioso. Durante la fase de llenado el tono del músculo detrusor se va adaptando al aumento de orina en su interior sin elevarse. Si esto no ocurriese así, un tono vesical elevado haría que pequeños incrementos en el volumen de orina intravesical implicarían que la presión intravesical aumentase de forma importante. En circunstancias normales, el detrusor se contrae cuando los elementos de colágeno alcanzan el límite máximo de estiramiento, iniciando el arco reflejo de la micción.

La vejiga y uretra están regulados por el sistema autónomo de manera que durante la fase de llenado hay un predominio del sistema simpático (estimulación de receptores beta-adrenérgicos del cuerpo vesical y alfa-adrenérgicos de la base vesical y la uretra) y durante la fase de vaciado el que predomina es el parasimpático (predomina el estímulo

colinérgico, que provoca la contracción del detrusor y al mismo tiempo se produce la inhibición del simpático abriéndose el cuello y la uretra) (57, 58).

Control neurológico de la micción:

La complejidad de la inervación de la pelvis es debido a la formación de múltiples plexos nerviosos que regulan la función de las vísceras alojadas en ellas. La regulación de la micción se lleva a cabo por el Sistema Nervioso (SN) Vegetativo o Autónomo, dividido a su vez en Sistema Simpático y Parasimpático, los cuales se coordinan sin que seamos plenamente conscientes de dicho control:

- SN Parasimpático: nervio (n.) erector o pélvico, que inerva el detrusor.
- SN Simpático: n. hipogástrico, que inerva el trigono y el cuello de la vejiga.



Figura 9. Estructuras nerviosas de la pelvis (59).

El impulso nervioso con la información vesical entra en la médula (por el n. pélvico) para informar al núcleo correspondiente por las astas posteriores de la misma. Una vez procesada la información, el núcleo emite una señal que sale por las astas anteriores para dirigirse de nuevo a la vejiga (también por el n. pélvico) y demás estructuras siguiendo un orden determinado.

Se debe conocer que en el detrusor se localizan una serie de receptores de tensión y contracción (principalmente en el trigono). De la misma manera en el urotelio y la submucosa, se encuentran receptores (táctiles, dolorosos y térmicos), los cuales canalizan la información a través del nervio pélvico hacia los centros medulares sacros. La sensibilidad procedente del trigono, meatos ureterales y cuello vesical se canaliza a través de los nervios hipogástricos hacia los núcleos a nivel toraco-lumbar.

La uretra canaliza la información de forma diferente;

- Uretra proximal: nervios pélvicos e hipogástricos.
- Uretra distal: nervios pudendos, junto con la información de la musculatura del suelo pélvico.

Siendo que la micción debe producirse de manera coordinada, los diferentes núcleos han de estar conectados, destacando tres centros medulares:

- ❖ Centro Simpático (Th₁₀-Th₁₁-Th₁₂-L₁); llegan aferencias sensitivas de los n. hipogástricos.
- ❖ Centro Parasimpático (S₂-S₃-S₄); aferencias de n. pélvicos y n. pudendos.
- ❖ Centro motor pudendo (S₃-S₄); aferencias de n. pélvicos y n. pudendos.

Las eferencias motoras somáticas, que salen desde las raíces S₃-S₄ (núcleo pudendo) y por el n. pudendo se dirigen a los esfínteres estriados (uretra, ano y músculos del suelo de la pelvis), son claves en el correcto funcionamiento para el control voluntario de la micción.

Las eferencias simpáticas abandonan la médula, incorporándose al nervio presacro que se bifurcará en los n. hipogástricos que finalmente forman los plexos del mismo nombre (situándose entre la vejiga y el recto). El correcto funcionamiento simpático favorece la continencia, ya que hace que el cuello permanezca cerrado durante la fase de llenado vesical.

Las eferencias parasimpáticas se canalizan por los n. pélvicos, pasando los plexos hipogástricos donde establecen alguna conexión con las neuronas simpáticas. Una vez alcanzados los ganglios pélvicos ejercen su efecto sobre la vejiga. Esta vía es muy importante durante el vaciado vesical, ya que producen la contracción del músculo detrusor.

Neuroefectores:

El sistema simpático (nervio hipogástrico) que estimula el músculo liso uretral e inhibe el músculo detrusor, actúa sobre los receptores alfa-1 adrenérgicos a nivel uretral y del cuello vesical y beta-3-adrenérgicos a nivel vesical. Su neurotransmisor es la noradrenalina (NA) (60, 61).

El sistema parasimpático (nervio pélvico) tiene como principal función la contracción del detrusor, actuando sobre los receptores muscarínicos M₂-M₃ que son activados por la acetilcolina (ACh). El sistema parasimpático también actúa sobre los

receptores purinérgicos (P2X₁) que se activan por el trifosfato de adenosina (ATP) y relajan el músculo liso uretral mediados por el óxido nítrico (NO) (60, 61).

El sistema somático (nervio pudendo) estimula la contracción del esfínter mediante acetilcolina, activando los receptores nicotínicos (60, 61).

Su distribución se resume en la siguiente tabla:

LUGAR	RECEPTORES	PRODUCEN
Cuerpo vesical (detrusor)	Colinérgicos β - adrenérgicos	Contracción y relajación del detrusor
Trígono y cuello vesical	α - adrenérgicos	Contracción de esfínter interno
Esfínter estriado (control voluntario)	Colinérgicos	Contracción del esfínter externo.

Tabla 3. Neuroefectores y efecto que producen a nivel vesical (faltarían por ser incluidos los receptores purinérgicos uretrales parasimpáticos que relajarían el esfínter uretral) (56).

En el músculo liso uretral están presentes los tres tipos de Neuroefectores, predominando en esta localización los alfa y beta-adrenérgicos (alfa produce contracción del m. liso uretral y los beta su relajación).

El esfínter externo (o estriado) de la uretra está controlado por el Sistema Nervioso Central. Ello implica que cuando entran gotas de orina en la uretra posterior, se informa (a través del n. pudendo) al núcleo situado en la médula que envía órdenes para la contracción del esfínter. Por ello decimos que la actividad del esfínter puede ser refleja o voluntaria.

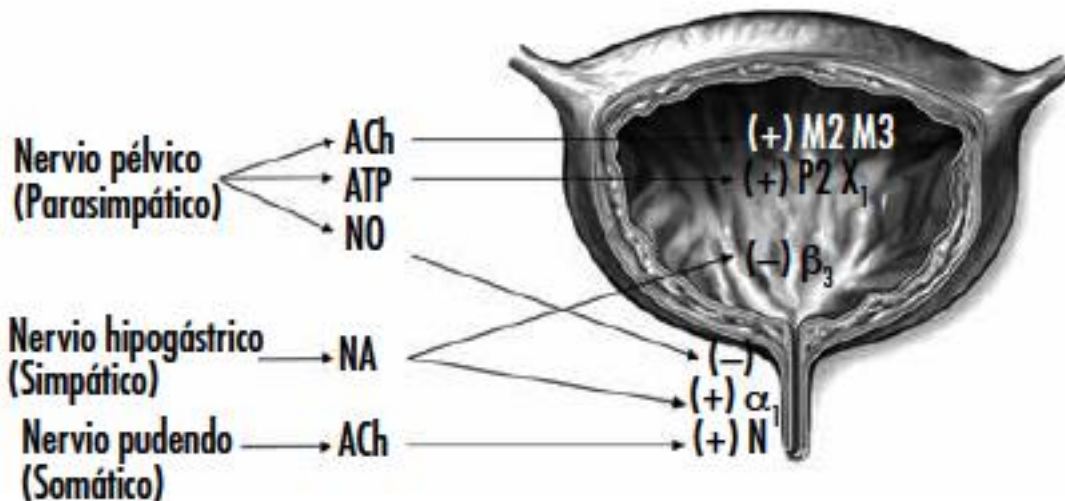


Figura 10. Inervación del tracto urinario inferior. Acción del sistema simpático, parasimpático y el sistema somático sobre los receptores vesicales muscarínicos (M2M3), Purinérgicos (P2X₁) y adrenérgicos (beta-3) y sobre los receptores uretrales adrenérgicos (alfa-1) y Nicotínicos (N). Los signos más y menos entre paréntesis indican estimulación e inhibición (36)

Coordinación por centros superiores:

La coordinación, como ya se ha mencionado, necesaria para un correcto funcionamiento de la micción, es llevada a cabo por el Núcleo Pontino, el cual por si solo, tiene una actuación automática con independencia de la voluntad del sujeto. Dado que la micción ha de realizarse cuando el momento y el lugar sean apropiados, el control final de la misma lo tienen los centros superiores del encéfalo que actúan regulando el núcleo pontino de la micción.

Es decir, el núcleo pontino es el encargado de informar a la corteza cerebral que la vejiga está llena y necesita vaciarse; si ese momento no es adecuado, se inhibe el reflejo miccional hasta que lo sea.



Figura 11. Coordinación de reflejos miccionales (archivo personal).

Circuitos neurológicos miccionales:

Los circuitos neurológicos miccionales (62), de gran importancia para la valoración neurológica de la disfunción vesico-esfinteriana, fueron puestos de manifiesto por Bradley en 1975, pudiendo resumirse en los siguientes;

- Circuito N°1:
 - Córtrico-Protuberancial o Centro volitivo del reflejo del detrusor.
 - Responsable del control voluntario de la micción.
 - Exclusivamente encefálico, relacionando entre sí la corteza detrusoriana y el núcleo motor del detrusor de la formación reticular, con la adición de las proyecciones límbicas y las estaciones talámicas y gangliobasales.

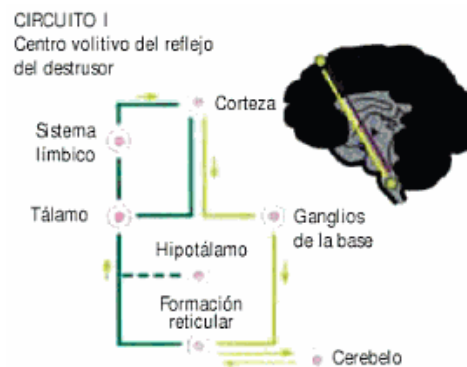


Figura 12. Circuito N°1 de Bradley (62).

- Circuito N°2:
 - Troncoencéfalo – Medular (sacro).
 - Regula la contracción coordinada y sostenida del detrusor.
 - Formado por las vías que conducen la sensibilidad propioceptiva del detrusor, vía nervio pélvico, a los cordones posteriores medulares y hasta el núcleo motor del detrusor en la formación reticular, el propio núcleo y los haces reticuloespinales que desembocan en el núcleo sacro, con sus axones motores que, a través del nervio pélvico, retornan al detrusor.

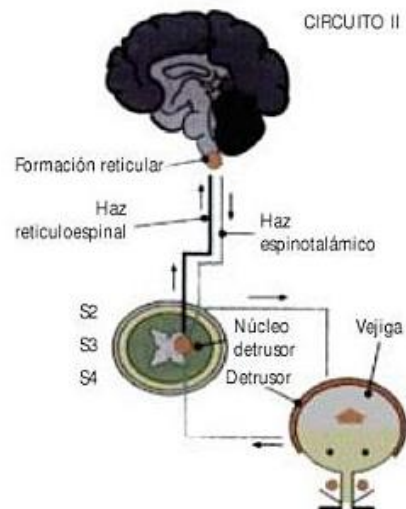


Figura 13. Circuito N°2 de Bradley (62).

○ Circuito N°3:

- Vésico – Sacro – Esfinteriano estriado.
- Coordina a detrusor y esfínter estriado durante la micción.
- Lo constituyen los axones sensitivos aferentes propioceptivos del nervio pélvico, que estableciendo sinapsis en el núcleo pudendo sacro deprimen sus descargas motoras, lo cual, a través del nervio pudendo, produce la relajación de la musculatura estriada periuretral

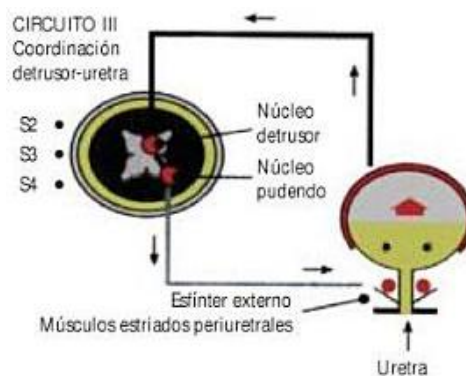


Figura 14. Circuito N°3 de Bradley (62).

○ Circuito N°4:

- Córtico – Sacro – Esfinteriano estriado.
- Responsable de la contracción y relajación voluntaria del esfínter estriado uretral. El inicio y finalización de la micción.

- Participan en un nivel supramedular y otro segmental. En el supramedular la sensibilidad propioceptiva consciente, originada en la musculatura del suelo pélvico, mediante el n. pudendo derivan por las columnas medulares posteriores y lemnisco medio al tálamo y área pudendo cortical. Desde aquí se originan las vías eferentes corticoespinales, que por la cápsula interna, pedúnculos cerebrales, pirámide bular y columnas laterales medulares alcanzan las neuronas motoras del núcleo pudendo sacro. A nivel segmental son comunes sus vías aferentes, que terminan interactuando directamente con las neuronas motoras del mismo núcleo pudendo.

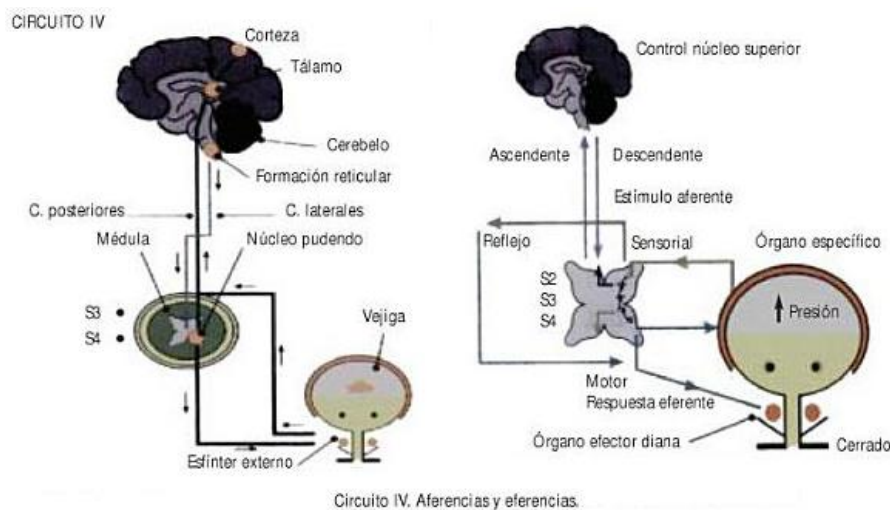


Figura 15. Circuito N°4 de Bradley (62).

1.4.3.1 Efecto del envejecimiento en el mecanismo de incontinencia

Los cambios que produce el envejecimiento tanto en el tracto urinario inferior como en otras partes del organismo pueden alterar el mecanismo de la continencia, destacando los siguientes (63):

- Alteraciones del músculo detrusor: se suele caracterizar por una hiperactividad durante la fase de llenado e hipoactividad durante la fase de vaciado, siendo frecuente que ambas alteraciones se presenten al mismo tiempo en un mismo paciente. La causa de las mismas puede ser debido a alteraciones de origen miogénico o por un desajuste en el aporte sanguíneo (63). Dado que la contractilidad del músculo con frecuencia está alterada no puede vaciarse de forma adecuada, facilitando con ello la presencia de abundantes residuos postmiccionales no justificados por un problema obstructivo, facilitando tanto la

presencia de infecciones de orina de repetición como la incontinenca por rebosamiento (64).

- ii. Alteraciones de la sensibilidad vesical: siendo que puede producirse un cambio en la sensibilidad vesical con el envejecimiento que lleve a una hipersensibilidad pueden aparecer síntomas de vejiga hiperactiva (63). También se podría producir el efecto contrario, ya que una menor sensibilidad podría anular la sensación de llenado vesical. Característicamente cuando se asocia incontenencia en este tipo de pacientes no se presenta la típica clínica miccional de urgencia miccional previa al escape.
- iii. Alteraciones en la uretra: la disminución de fuerza en el cierre uretral se debe sobre todo al adelgazamiento de la mucosa uretral y a la ausencia de proteoglicanos, en las mujeres con la edad provoca el descenso de la uretra. Se estima que la pérdida de presión uretral es de 15 cm de agua por cada diez años (65). El adelgazamiento se puede ver a su vez favorecido por un ascenso retrógrado de bacterias a la vejiga. Además los cambios en la mucosa también pueden afectar al triángulo, provocando la irritación de los nervios sensitivos aferentes y desencadenando la hiperactividad del detrusor (63)
- iv. Alteraciones fuera del aparato urinario: son múltiples las enfermedades concomitantes en el anciano que pueden provocar alteraciones en la continencia, destacando la diabetes mellitus, cistopatías, poliuria, estreñimiento, alteraciones funcionales, enfermedades neurológicas, deterioro cognitivo, etc...

1.4.3.2 Neuropatía del pudendo

Aunque es una enfermedad etiquetada como rara (2/2000), solo en España se contabilizan al menos 23.000 pacientes (66). Afecta generalmente a mujeres (7 por cada 3 varones), y dado que su diagnóstico es difícil, suelen pasar más de 4 años hasta el mismo. En muchas ocasiones se etiquetan como trastornos psiquiátricos y pasan por muchos especialistas diferentes.

Es necesario conocer la anatomía del nervio para saber en qué puntos puede verse afectado. Se origina en las raíces sacras S2-S4 presentando 3 zonas.

1. Primer segmento
 - Se origina en S2, S3 y S4 hasta la región presacra
2. Segundo segmento
 - Canal infrapiriforme
 - Penetra en el glúteo
 - Cruza el ligamento sacroespinoso
 - Entra en contacto con el ligamento sacrotuberoso. Anatómicamente es una pinza por lo que en muchas ocasiones se produce aquí el atrapamiento.
3. Tercer segmento
 - Canal pudendo (Alcock)

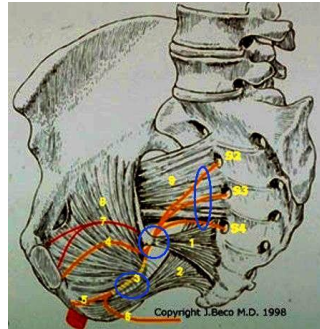
Ramas del nervio pudendo

1. Nervio rectal inferior
 - Sensitiva: canal anal y recto
 - Terminaciones Cutáneas
 - Terminaciones motoras
 - Elevador del ano
 - Esfínter anal externo
2. Nervio perineal
 - Sensitiva: vagina y uretra
 - Motoras: Esfínter de la uretra
3. Nervio dorsal del Pene/Clítoris
 - Rama Clítoris/ Pene
 - Rama pubiana que alcanza hasta el canal inguinal.

El nervio lleva incluidas fibras motoras, sensitivas y autonómicas por lo que su alteración puede dar diferentes tipos de sintomatología. Hay zonas mas susceptibles de ser afectadas, como por ejemplo la pinza ligamentosa (formada por los ligamentos sacrotuberoso-sacroespinoso) en un 68 % de los casos, mientras que el canal de Alcock en el 12 % (ambas localizaciones en un 20%).

Lugares anatómicos susceptibles de lesión nerviosa

- Tejidos blandos, óseos o túneles osteofibrosos
- Áreas de bifurcación del nervio, especialmente ángulos agudos
- Lugares donde el nervio está relativamente fijo
- Lugares donde el nervio está sujeto a fricción



- PINZA ENTRE LIGAMENTO SACROTUBEROSO Y SACROESPINOSO
- CANAL DE ALCOCK

Figura 16. Lugares susceptibles de lesión nerviosa (66).

Si bien lo habitual es que no encontremos una causa (idiopática) para la sintomatología, entre los diferentes detonantes que dan origen a esta patología pueden destacarse:

- .-Traumatismos pélvicos agudos o crónicos (traumas, práctica de ciclismo, hípica, conductores profesionales...)
- .- Cirugía ginecológica (abdominal, vaginal).
- .- Partos distócicos o instrumentales (fórceps) con estiramiento del nervio.
- .- Radioterapia pélvica.
- .- Osteomuscular: síndromes miofasciales, inestabilidad sacroilíaca.
- .- Estreñimiento crónico.
- .- Episiotomías y en general cicatrices pélvicas complejas.

Lo común a todos ellos es la existencia de una compresión del nervio que termina en una isquemia de las fibras nerviosas, alterando su función.

Fisiopatología Neuropatía Pudendo

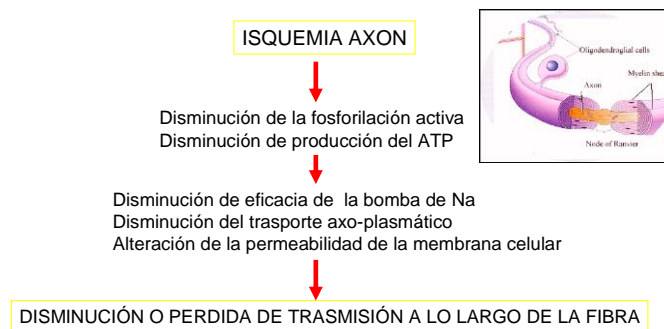


Figura 17. Fisiopatología de la neuropatía del pudendo (66).

La clínica del síndrome puede incluir:

- Dolor: suele ser la causa mas frecuente de consulta, habitualmente situado en el periné y ano. Se asocia a entumecimiento, hormigeo,... característicamente el dolor neuropático tiene;
 - Alodinia: estímulo no doloroso que genera dolor.
 - Formicación: sensación de hormigas o insectos muy real que puede ser cutánea, vaginal o rectal.
 - Parestesias: Sensación anormal de cosquilleo y entumecimiento.
 - Hiperestesia: respuesta aumentada al estímulo doloroso.
- Disfunciones pélvicas: en el varon se asemeja a una prostatitis crónica y en la mujer al síndrome de dolor vesical. Se asocia también a dispareunia, priapismo femenino (desagradable cuadro de excitación sexual sin relación con estímulos eróticos), este último es considerado por algunos autores como indicativo claro de la aparición de la patología, casi patognomónico.
- Trastornos coloproctológicos: puede cursar con estreñimiento importante siendo el motivo de consulta. Se asocia con dolor en la defecación, dolor anal...

El diagnóstico de esta patología es clínico y suele cumplir una serie de criterios mayores y menores (llamados criterios de Nantes).

Así para que haya un diagnóstico se deben cumplir al menos 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 criterios menores:

Criterios mayores. (NANTES).

- 1.- Área dolorosa en el trayecto del nervio o sus ramas.
- 2.- Dolor reproducido al comprimir el tronco pudiendo (signo de tincl).
- 3.- Desaparición del dolor con la inyección de anestesia local.

Criterios menores (NANTES).

- 1.- Dolor neuropático.
- 2.- Posición dolorosa-antiálgica.
- 3.- Factor etiológico (trauma, cirugía, ciclismo...).
- 4.- Ausencia de otra causa de dolor.

1.4.4. Incontinencia urinaria de urgencia

La International Continence Society (ICS) define la incontinencia urinaria como “la pérdida involuntaria de orina que genera un problema higiénico o social” y establece una relación con la misma y la calidad de vida. La pérdida de orina a través de canales diferentes a la uretra (como podría ser en el caso de las fístulas) se considera como incontinencia urinaria extrauretral (67). Asimismo, la ICS define el síndrome de vejiga hiperactiva (VH) como la presencia de urgencia, con o sin incontinencia de urgencia (IUU), usualmente asociada a un aumento de la frecuencia miccional y nicturia, en ausencia de infección o enfermedad orgánica (68).

Si clasificamos la incontinencia en función de su presentación clínica, podríamos hacerlo en 7 tipos diferentes (69):

1. Incontinencia continua o total: cuando la pérdida de orina es constante, generalmente secundaria a una lesión del esfínter urinario distal. Relacionado con cirugías pélvicas o de uretra, traumatismos, neuropatías, radioterapia o procesos obstructivos de larga evolución.
2. Incontinencia de esfuerzo: es la pérdida involuntaria de orina secundaria a un aumento de presión intravesical sobre la presión uretral máxima, en ausencia de contracción del detrusor. En ocasiones puede ser causada por una pérdida de soporte vesicouretral que impide la acción de los mecanismos de compensación fisiológicos cuando se produce un aumento de presión vesical.

3. Incontinencia urinaria de urgencia: es la emisión involuntaria de orina acompañada de un intenso deseo miccional (ausente en el 20% de los casos). En función del origen de las contracciones distinguiremos varios tipos:
 - a. Origen urológico. Irritación del urotelio secundaria a infección tumores etc, obstrucción a la salida de la orina por patología prostática o uretral (tumores, estenosis, etc..)
 - b. Enfermedades en órganos próximos a la vejiga que producen inestabilidad vesical, como pueden ser la endometriosis, diverticulitis, etc..
 - c. Disinergia vesico-esfinteriana. Neurológica o vascular.
 - d. Toma de fármacos parasimpaticomiméticos.
4. Incontinencia mixta: es la aparición conjunta de incontinencia de esfuerzo y de incontinencia por detrusor hiperactivo. Es el tipo de incontinencia mas frecuente.
5. Incontinencia por rebosamiento: encontramos diversas causas englobadas en este apartado como son la retención urinaria prolongada (la presión intravesical supera la resistencia uretral), la presencia de un detrusor insuficiente (secundario a la obstrucción, idiopático, alteración neurológica, etc...) o por detrusor acontráctil (en procesos como el envejecimiento por pérdida de terminaciones nerviosas colinérgicas y la perdida de control supramedular del reflejo de la micción, diabetes, alteraciones por falta de uso y disminución de la contractilidad como puede ser el caso de los cistocelos de larga evolución o por el uso de fármacos como narcóticos, tranquilizantes, etc.. que alteren el funcionamiento vesical)
6. Enuresis: es la pérdida de orina inconsciente e involuntaria por fallo en el control voluntario y consciente de la micción. Generalmente se aplica este término a la incontinencia nocturna, aunque también podría ser diurna.
7. Incontinencia masculina postmiccional: mas frecuente a partir de los 40-50 años. Se produce por un defecto en la contracción de la musculatura que envuelve a la uretra posterior. También es frecuente en pacientes intervenidos de uretra por las saculaciones que se forman en la misma tras la uretroplastia y en pacientes intervenidos de resección transuretral o adenomectomía por la entrada de orina en el espacio que queda en la uretra prostática tras dichas intervenciones.

El almacenamiento y vaciado vesicales dependen de un complejo sistema que requiere de una coordinación ente los sistemas nerviosos central y periférico, así como del perfecto funcionamiento de la musculatura vesical y de la uretra. En la fisiopatología

de la vejiga hiperactiva han aparecido recientemente dos teorías que han facilitado la comprensión de la enfermedad:

1. Teoría miogénica: según esta teoría, durante el llenado hay una actividad que no depende del sistema parasimpático que mantiene el tono vesical, originando pequeñas contracciones y relajaciones no sincronizadas, dependientes del sistema simpático condicionando una constante salida de información hacia la médula y los centros superiores denominada *afferent noise*. Esta actividad se genera en el músculo liso independientemente de los estímulos externos y podría contribuir a la patogenia del síndrome de vejiga hiperactiva (61).
2. Teoría del urotelio: hay indicios que el urotelio, junto con las células intersticiales de Cajal (suburotelio-miofibroblastos), actúan como mecanorreceptores. El urotelio responde a la distensión vesical, al pH ácido, al incremento de la osmolaridad, el aumento de potasio y a la irritación química liberando agentes que actúan de forma directa o indirecta activando el reflejo de la micción (entre los mismo se encuentran la ACh y el ATP) (70). Además se cree que el urotelio experimenta fuerzas biomecánicas por la distensión vesical que activarían la vía eferente. En las vejigas hipertróficas de baja capacidad (baja acomodación) un volumen vesical menor de lo normal originaría una mayor tensión vesical, generando un aumento de la capacidad de los mecanorreceptores uroteliales y por tanto sensación de urgencia miccional (71)

Además de los ya indicados, existen otros factores que no están identificados en la actualidad, y que alteran en la función vesical. En consecuencia, las líneas de investigación han de dirigirse a la concreción de nuevos factores causantes de la aparición de esta patología y de alternativas terapéuticas para estos pacientes (36).

1.5. Diagnóstico de vejiga hiperactiva

La incontinencia urinaria se considera como una enfermedad, síntoma, signo o condición urodinámica, consecuencia de diferentes disfunciones del tracto urinario en ambos sexos (72). Un correcto análisis clínico, analítico, radiológico y urodinámico es de ayuda a la hora de hacer un diagnóstico preciso de las causas y posibles tratamientos que sean

necesarios. Es por ello que el protocolo diagnóstico se debe basar en los siguientes puntos (73):

1. Demostrar la pérdida de orina a través de la uretra (esencialmente para hacer diagnóstico diferencial con fístulas y malformaciones congénitas).
2. Cuantificar con métodos objetivos y subjetivos su intensidad.
3. Caracterizar y clasificar la incontinencia.
4. Perfilar los posibles tratamientos.

1.5.1. Anamnesis, exploración física, diario miccional y test de incontinencia.

Una correcta historia clínica debe ser el primer paso en la evaluación de cualquier paciente con incontinencia urinaria (74). La historia clínica debe incluir preguntas sobre el tiempo y duración de los síntomas, grado de molestia, antecedentes, comorbilidades, etc... que permitan una aproximación inicial diagnóstica de la patología (5). Así, debe recogerse una información lo mas completa posible sobre el paciente objeto de estudio (73):

1. Antecedentes personales
 - a. Urológicos (cólicos nefríticos, infecciones urinarias...)
 - b. Ginecológicos (menopausia, dismenorrea...).
 - c. Obstétricos (nº de embarazos, partos vaginales, cesáreas...).
 - d. Sexuales (enfermedades (enf.) de transmisión sexual, dispareunia...).
 - e. Neurológicos (75). (enf. degenerativas, traumatismos medulares...).
 - f. Psiquiátricos (trastornos mentales y tratamientos concomitantes).
 - g. Trastorno social.
2. Antecedentes quirúrgicos
 - a. Cirugías previas por patología abdominal baja o pelviana.
 - b. Cirugías previas del Sistema Nervioso Central.
 - c. Correcciones previas de incontinencia y/o prolapso genitourinario.
 - d. Manipulación urológica mediante pruebas diagnósticas (dilataciones uretrales, sondajes difíciles...).

3. Patología asociada y/o sus tratamientos concomitantes: Diabetes, hipertensión, cardiopatía, patología respiratoria... igualmente ha de preguntarse a los pacientes por la medicación habitual, porque aun cuando puede ser en raras ocasiones la causa de la incontinencia, si es posible que influya en sus características (76).
4. Historia de incontinencia urinaria: es importante valorar cual ha sido el síntoma principal por el que acude a consulta y su evolución, síntomas asociados a dicho problema (polaquiuria, urgencia miccional...), forma frecuencia y patrón de presentación, factores desencadenantes en el caso de que existan y por último la afectación en su calidad de vida.
5. Historia de prolapso urogenital: es importante el diagnóstico concomitante de prolapsos de órganos pélvicos, aunque en muchas ocasiones no son la causa del problema, si pueden tener solución en el mismo acto quirúrgico. Los prolapsos leves y moderados suelen ser hallazgos casuales que suelen cursar de forma asintomática, la manifestación clínica mas frecuente conforme aumenta la severidad del prolapso es la sensación de bulto en vagina, asociada o no a clínica urinaria y sexual.
6. Clínica extraurológica acompañante: hay que tener en cuenta la asociación con trastornos neurológicos o gastrointestinales donde la clínica urinaria sería un síntoma mas dentro de un problema mas complejo.

La exploración física carece de evidencias formales debido a la escasa información extraída de los ensayos clínicos. No obstante, si existe un gran consenso entre los especialistas a la hora de resaltar su importancia (74). Esta exploración física ha de consistir en todo caso en:

- Exploración abdominal: con especial atención a descartar globo vesical o presencia de masas abdominales
- Exploración perineal: la presencia de lesiones cutáneas que pueden ser explicadas por el contacto de la orina con la piel (77). La sensibilidad perineal y perianal deben ser evaluadas, dentro de un estudio neurológico básico.
- Exploración anal: será de importancia para la exploración de la próstata en los varones, así como para hacer una valoración del tono esfinteriano y del reflejo bulbocavernoso (confirmar la integridad del arco sacro) en ambos sexos.

- Exploración ginecológica (78): descartando la presencia de prolapsos de cualquiera de los tres compartimentos (anterior, medio o posterior), atrofia del epitelio de la vulva por déficit estrogénico, características anatómicas de los genitales externos, etc...

El conocimiento del peso y la estatura son necesarios para calcular el índice de masa corporal. La relación de dicho índice (entre otros factores) se ha relacionado con el éxito tras la intervención quirúrgica, aunque también hay estudios que no demuestran una relación estadísticamente significativa (79).

Cuando se sospeche la existencia de una neuropatía del pudendo, encontraremos que los músculos suelen estar doloridos y contracturados, pudiendo existir una hipoestesia perineal uni o bilateral. Este síndrome presenta dos signos importantes:

- ❖ Signo de tincl: consiste en la reproducción del dolor habitual del paciente, a la palpación en el trayecto del pudendo. Es imprescindible que esta exploración reproduzca la clínica habitual.
- ❖ Skin Rolling: dolor a la palpación al desplazar y comprimir el tejido celular subcutáneo en el periné.

Diario miccional:

Es una herramienta útil para valorar el patrón miccional de los pacientes. Hay que hacer un registro del número de micciones diarias, volumen y hora a la que se producen. Debería asimismo incluirse si hay o no episodios de urgencia, cuando se producen, la ingesta de líquidos, episodios de incontinencia y si los pacientes han tenido la necesidad de cambio de compresas o pañales. El uso de los diarios miccionales está extendido en la investigación y ensayos clínicos, pero a pesar de la recomendación de utilización por las guías clínicas, en la práctica clínica habitual no es generalmente utilizado (5). Algunos autores sostienen que esto es debido a que los facultativos no entregan los cuestionarios a los pacientes sobre la base de una falta o correcta cumplimentación de los mismos por los pacientes (80), señalando entre otras causas para éste mal resultado tenemos la falta de estandarización, la carga de trabajo para el paciente y el médico, o el desconocimiento de ésta herramienta.

Al haber disparidad en la composición de los materiales absorbentes la interpretación en muchos casos de esta medición puede ser engañosa (87).

Con el objetivo de aumentar la objetividad en la valoración del grado de urge incontinencia, se puede incluir en el diario miccional la escala PPIUS que permite que los pacientes puedan señalar la intensidad de la urgencia en cada micción. En este instrumento comenzamos a considerar episodios de urgencia propiamente dicho a partir de la puntuación 3 (no puedo retrasar ir a orinar, debo ir rápido al aseo para no tener una pérdida de orina). La puntuación 4 ya indica la presencia de incontinencia asociada a la urgencia (88).

El diario miccional es una herramienta de muy poco coste; unas 10 veces menos que un estudio urodinámico (26,3 € frente a 201,5 €) (89), de baja morbilidad para el paciente y que aporta una información valiosa de la intensidad y tipo de patología que sufren los pacientes, por ello, las guías clínicas aconsejan su utilización.

Test de incontinencia:

El test de incontinencia es otra herramienta que complementa a los diarios miccionales y que permite realizar un análisis mas objetivo de la incontinencia, y aunque el uso de cuestionarios será tratado en apartados posteriores, apuntamos en este momento los test y cuestionarios de rutina mas frecuentemente utilizados en la práctica clínica habitual:

- **Test de la compresa o Pad Test (90):** descrito por primera vez por James y colaboradores en 1971 (91). Este test evalúa la severidad de la incontinencia mediante el pesado de las compresas antes y después de ser utilizadas bajo condiciones uniformes, durante un periodo variable de tiempo con vida normal o realizando ejercicios a un volumen vesical conocido. Según este test la incontinencia se clasifica en:
 - Leve: < 100 gramos/24 horas.
 - Moderada: 100-400 gramos/24 horas.
 - Severa: > 400 gramos/24 horas.

El uso clínico de este test ha sido evaluado en dos revisiones sistemáticas que demuestran su utilidad, si bien se recomienda siempre su asociación a otras técnicas diagnósticas como el diario miccional, para

completar la información del mismo (91, 92). Para un resultado mas exacto, la recomendación es realizarlo en diferentes días, siendo la información mas completa. Dado que las pérdidas tienen relación directa con el nivel de actividad de los pacientes, al aumentarse el periodo temporal del estudio se incrementa la reproducibilidad del test. Este hecho ha demostrado importancia también en pacientes intervenidos de prostata que presentan incontinencia (93).

Finalmente, un elemento que ha de tenerse en cuenta a la hora de analizar los resultados obtenidos, es la variabilidad con la que los pacientes cambian la compresa así en el siguiente ejemplo (resultados de diferentes Pad test realizados por el Instituto Valenciano de Oncología) puede verse como hay pacientes que cambian el absorbente con 11 gr, mientras que otros lo hacen con mas de 1500 gr. Esto es algo habitual en la práctica clínica diaria.

	Mediana gramos	Rango gramos
<i>1 dispositivo/día</i>	62	11-1558
<i>2 dispositivos/día</i>	96	8-1946
<i>3 dispositivos/día</i>	300	50-1256
<i>4 dispositivos/día</i>	824	101-2286
<i>5 dispositivos/día</i>	1426	100-4104

Tabla 4. Resultados Pad Test (87).

- **Prueba de esfuerzo (94):** mediante este test se trata de demostrar el escape de orina en situaciones lo mas fisiológicas posibles al aumentar la presión abdominal. Simplemente se llena la vejiga con una cantidad de líquido conocida, pidiendo a la paciente tosa o haga cualquier maniobra para aumentar la presión abdominal con el objeto de detectar un posible escape de orina en dicha situación. En casos en los que surgan dudas se puede realizar en bipedestación.

Este test también es utilizado a la hora de evaluar los efectos de una eventual cirugía correctora de la incontinencia. Con la vejiga del paciente llena, podemos realizar la *maniobra de Bonney*, elevando el cuello vesical con los dedos índice y medio se observa si hay corrección de la incontinencia, también se puede realizar la maniobra con una pinza de Allis larga (*maniobra de Marshall-Marchetti*) buscando el mismo resultado. En ambos procedimientos, ha de tenerse cuidado de no ocluir la uretra, ya que esto puede influir en la presencia de falsos positivos.

- **Prueba del bastoncillo con algodón o hisopo (Q-tip) (95):** su objetivo es el de determinar el grado de hipermovilidad uretral. Se debe introducir de la manera lo mas aséptica posible el bastoncillo en vejiga, retirándolo hasta encontrar resistencia a nivel de la unión uretrovesical, en éste momento se le pide a la paciente que aumente la presión abdominal y observamos la angulación del bastoncillo. Si el ángulo se modifica mas de 30-35° nos informaría que el soporte de la vejiga y la uretra son insuficientes, indicando hipermovilidad uretral. Al igual que en la *maniobra de Bonney*, existe el riesgo no desdeñable de la aparición de falsos positivos

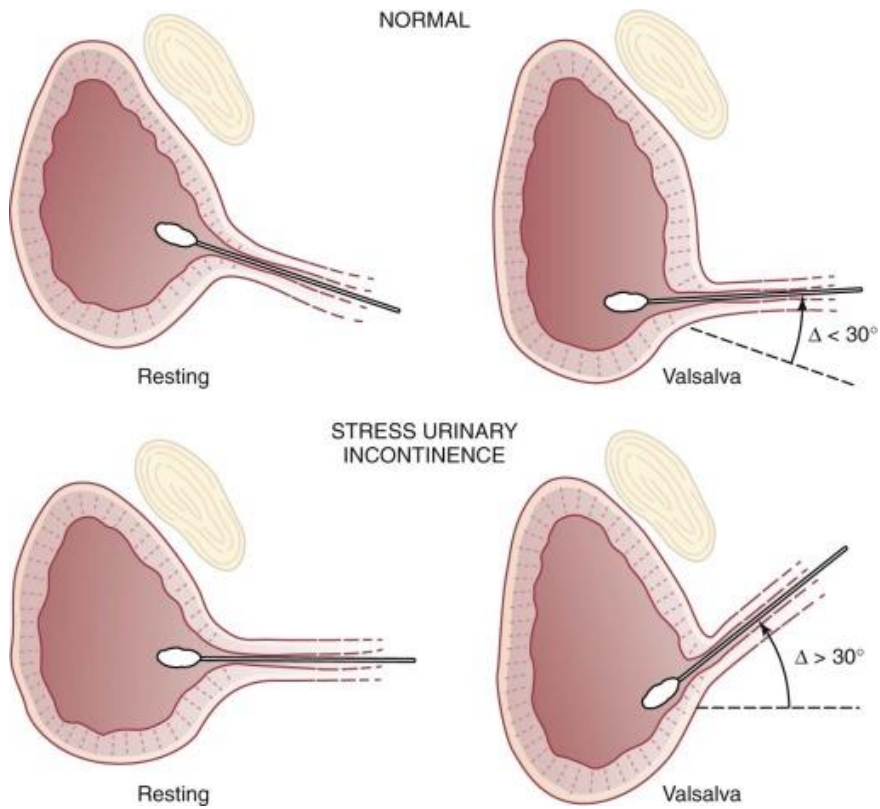


Figura 19. Q-tip (96).

- **Cuestionario de severidad de Sandvik:** esta prueba es limitada al incluir dos únicas preguntas sobre la frecuencia y la cantidad de las pérdidas urinarias; permite clasificar la incontinencia en leve, moderada, grave y muy grave (97).

Tabla 2. Cuestionario de severidad de Sandvik

¿Con qué frecuencia se le escapa la orina?

- Menos de una vez al mes
- Algunas veces al mes
- Algunas veces a la semana
- Todos los días y/o noches

¿Qué cantidad de orina se le escapa cada vez?

- Gotas (muy poca cantidad)
- Chorro pequeño (una cantidad moderada)
- Mucha cantidad

El índice de gravedad se calcula multiplicando el resultado de las dos preguntas; después se categoriza de la siguiente forma: 1-2 leve, 3-6 moderada, 8-9 grave y 12 muy grave.

Tabla 5. Cuestionario de severidad de Sandvik.

- **King's Health Questionnaire:** es un cuestionario autoadministrado que evalúa la calidad de vida en los pacientes con incontinencia. Son 21 ítems distribuidos en 9 variables que valoran la percepción del estado general y la afectación de los problemas urinarios limitando las actividades cotidianas, sociales, físicas, personales o emocionales, su extensión hace que se limite en su práctica clínica diaria (98).

1.5.2. Pruebas de laboratorio

El apoyo en pruebas analíticas es un elemento necesario a la hora de realizar un diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de incontinencia. De entre las diferentes pruebas de laboratorio, hay que destacar las siguientes:

-Pruebas de rutina:

Esencialmente el sistemático de orina con sedimento urinario, indicando la presencia/ausencia de infección del tracto urinario (ITU), proteinuria, hematuria o glucosuria, lo que requeriría la realización de nuevas pruebas diagnósticas para descartar otras patologías (99). La presencia de un análisis de orina negativo para nitritos y leucocitos es muy específico para excluir ITU en pacientes que sufren de incontinencia urinaria (100). Cuando los nitritos y los leucocitos son positivos, la sensibilidad es del 75% y la especificidad del 82% para el diagnóstico de infección urinaria (101), por no ser

una prueba muy sensible, en ocasiones ha de realizarse un cultivo de orina para ampliar la información en determinados pacientes con incontinencia. La presencia de infección puede provocar incontinencia (102) o un empeoramiento de la misma (103), haciendo necesario erradicar la infección para cuantificar el grado de incontinencia de una forma más exacta. Mención aparte es la presencia de bacteriuria en pacientes ancianos con incontinencia, no parece que el tratamiento de la bacteriuria asintomática en éste tipo de pacientes mejore la intensidad de la misma (104).

Es recomendable la realización de un sistemático de sangre con pruebas de función renal, debiendo prestar especial atención a los niveles de urea, creatinina e iones (105).

-Citología urinaria:

Debe realizarse cuando el paciente refiera historia de hematuria con urgencia miccional o cuando se sospeche un posible origen orgánico de la patología (106). Esta prueba es patólogo-dependiente (107) y puede verse alterada por ITU, cálculos o pacientes que estén siendo tratados con instilaciones vesicales. En manos experimentadas su especificidad puede ser mayor del 90% (108).

En casos seleccionado realizaremos una uretroscopia. Aunque la información que esta prueba aporta es limitada, permite la valoración de tres órganos diferentes en el mismo procedimiento; la uretra, la próstata (en el caso de los varones) y la vejiga. De esta manera podríamos diagnosticar la apertura persistente del cuello vesical, presencia de divertículos, fístulas, lesiones sospechosas en vejiga, etc (73). Como norma general, no está recomendada en la valoración inicial de mujeres que solo tienen incontinencia urinaria (109).

1.5.3.Pruebas de Imagen

1.5.3.1 Ecografía urológica:

Esta prueba es útil para una valoración rápida y no invasiva del tracto urinario, permitiendo identificar rápidamente uropatía obstructiva en casos de vejigas con baja acomodación o en presencia de reflujo vesico-ureteral (86). En este mismo sentido las guías clínicas europeas no recomiendan el estudio mediante pruebas de imagen del tracto urinario inferior o superior de forma rutinaria, al menos de manera inicial, en la evaluación de la incontinencia urinaria (110).

A pesar de ello, debe mencionarse el uso de las ecografías en la medición del residuo postmiccional (RPM), además de por ecografía, el RPM se puede medir por cateterización, siendo la ecografía el mas habitual para su medición (111). La medición de RPM podría considerarse adecuada para aquellos casos de pacientes que presentan incontinencia asociada a sintomatología de vaciado, incontinencia urinaria complicada o como instrumento para monitorizar a pacientes que reciben tratamientos que podrían alterar la función vesical o que han sido tratados quirúrgicamente para la corrección de la incontinencia urinaria de esfuerzo (110).

Por ejemplo, pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva se ha tratado de establecer una relación entre dicho síndrome y el grosor de la pared vesical, así como el establecimiento de una correlación entre la existencia de residuo postmiccional con determinados parámetros urodinámicos (112). A pesar de la existencia de estudios que justifican lo anterior no existe consenso que dicha relación mejore el manejo clínico de los pacientes, no recomendándose por ello su uso de rutina en la valoración de un paciente con vejiga hiperactiva (113-116).

1.5.3.2 Uretrografía retrógrada y cistografía miccional seriada:

Esta prueba no es usada de forma rutinaria, pero puede aportar información en caso de sospecha de estenosis de uretra o a nivel vesico-uretral, divertículos en uretra, reflujo vesicoureteral, fistulas, ...

1.5.3.4 Resonancia magnética y TAC:

Aunque la Resonancia magnética puede aportar abundante información en patología de suelo pélvico como es el caso de los prolapsos de órganos pélvicos (117), hay poca evidencia de su utilidad en el manejo de la incontinencia urinaria exclusivamente. No se recomienda de rutina el uso de TAC o RMN para la evaluación del tracto urinario superior o inferior en la evaluación de pacientes con incontinencia (110) no obstante si presenta utilidad en el caso de sospecha de la existencia de otras patologías asociadas como hematomas, fístulas urinarias, recidivas neoplásicas en pelvis, etc.(86).

1.5.4. Estudio urodinámico

Comprende el estudio funcional de la dinámica miccional del tracto urinario inferior durante sus las fases de llenado y vaciado. Gracias al estudio urodinámico se puede conseguir un diagnóstico específico del tipo de incontinencia urinaria (IU), que es una alteración propia de la fase de llenado, de ésta forma podremos instaurar un tratamiento adecuado (118). A pesar de ello las guías clínicas internacionales no recomiendan la realización de un estudio urodinámico dentro de las pruebas iniciales a realizar a un paciente con incontinencia. Su uso quedaría reservado para cuando hay un fracaso al tratamiento médico, sospecha de otras enfermedades que causen los síntomas, así como concomitantes (disfunción miccional de vaciado, obstrucción,..) o antes de un tratamiento invasivo siempre que los hallazgos que observemos en el mismo, influyan en la toma de decisiones (5, 110).

La exploración urodinámica consiste en un compendio de diferentes pruebas a realizar, tales como la flujometría, cistomanometría, estudio de presión-flujo, electromiografía, perfil de presión uretral, videourodinámica y urodinámica ambulatoria.

Flujometría:

Es la medición del caudal que sale por la uretra durante la micción en condiciones lo más cómodas posibles para el paciente. Se representa como volumen de orina vaciado por unidad de tiempo. En condiciones fisiológicas es similar a una campana de Gauss (119).

Destacamos los siguientes parámetros urodinámicos:

- Volumen miccional (V): Es el volumen total evacuado por la uretra durante la micción. Es importante conseguir un volumen miccional de al menos 150 ml (120), siendo preferible que el volumen sea superior a 200 ml. En el caso que todas las flujometrías realizadas al paciente tienen un volumen inferior al deseado, se podría plantear la posibilidad de realizar una cistometría para tratar de identificar cual es la causa.
- Flujo máximo (Q_{máx}): es el valor máximo del flujo alcanzado en la micción, dado que puede haber artefactos no se deben dar por buenos los valores automáticos, teniendo que analizar la curva para descartarlos. La probabilidad de obstrucción es mayor si este valor es <10 mL/s y baja si es >15mL/s (121).

- Flujo medio (Q_{med}): es el resultado de dividir el volumen miccional entre el tiempo de flujo. No se suele analizar normalmente.
- Tiempo de flujo (TQ): el tiempo durante el cual hay emisión de flujo.
- Tiempo de micción : es el tiempo transcurrido desde el inicio hasta al final de la prueba, incluyendo las posibles pausas en las que no hay flujo.
- Tiempo de Flujo máximo ($TQ_{m\acute{a}x}$): es el tiempo que transcurre hasta alcanzar el flujo máximo.

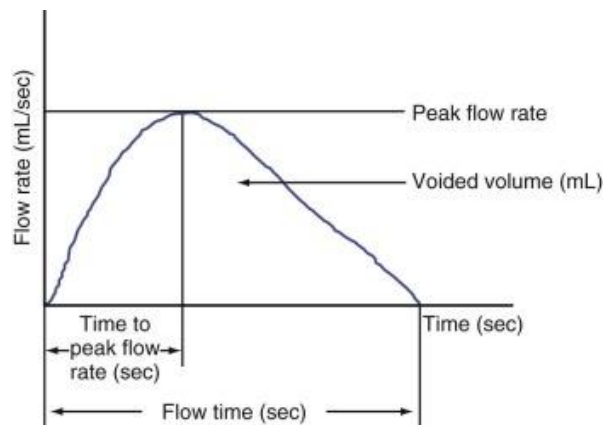


Figura 20. Flujometría (122).

Cistomanometría:

Es la medición de los cambios de presión asociados al aumento del volumen miccional (123).

La presión vesical es el resultado de la suma de tres componentes; la presión abdominal, la presión hidrostática y la presión del detrusor. Para realizar esta prueba se utiliza un catéter de 8-12 Charriere provisto de dos canales (uno mide la presión y el otro llena la vejiga) a través del cual se infunde suero salino a un flujo variable (124), siendo preferible el llenado a velocidades lentas por ser más “fisiológicas” (< 10 mL/min), el llenado estándar suele estar entre 10-100 mL/minuto y se considera llenado rápido si es > 100 mL/minuto. La presión abdominal se registra con un catéter rectal (125). Anotándose los siguientes datos:

- Capacidad vesical en ml. Al inicio del llenado el volumen debe ser cero, por lo que ha de eliminarse toda la orina residual.
- Sensibilidad: clasificada como primera sensación de llenado, primer deseo miccional, deseo miccional fuerte, urgencia miccional y dolor.

- Contracciones no inhibidas (CNI) del detrusor: durante la fase de llenado vesical no deben producirse contracciones del detrusor. Cualquier elevación de la Pdet ($P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$) que ocurra de forma espontánea o tras provocación (tos, aumento de velocidad de llenado, suero frío), se denomina contracción no inhibida y se trata de una contracción involuntaria del detrusor (acompañada o no de Incontinencia urinaria) (126). Antiguamente la Pdet debía ser como mínimo de 15 cm H₂O, pero actualmente cualquier elevación de la Pdet que se asocie a urgencia miccional se considera CNI.
- Acomodación vesical (ml/cm H₂O): se refiere al incremento de volumen que se precisa para que la presión aumente en una unidad. En condiciones normales la vejiga muestra una buena acomodación, es decir, incrementos importantes de volumen se traducen en aumentos pequeños de presión. Se aconseja medirla al inicio del llenado y cuando se alcanza la máxima capacidad vesical, como al inicio el volumen es cero, normalmente se calcula al final de la fase de llenado dividiendo la capacidad vesical por la presión vesical de llenado, antes de cualquier contracción del detrusor. Se suelen considerar normales acomodaciones superiores a 10 mL/cm H₂O.

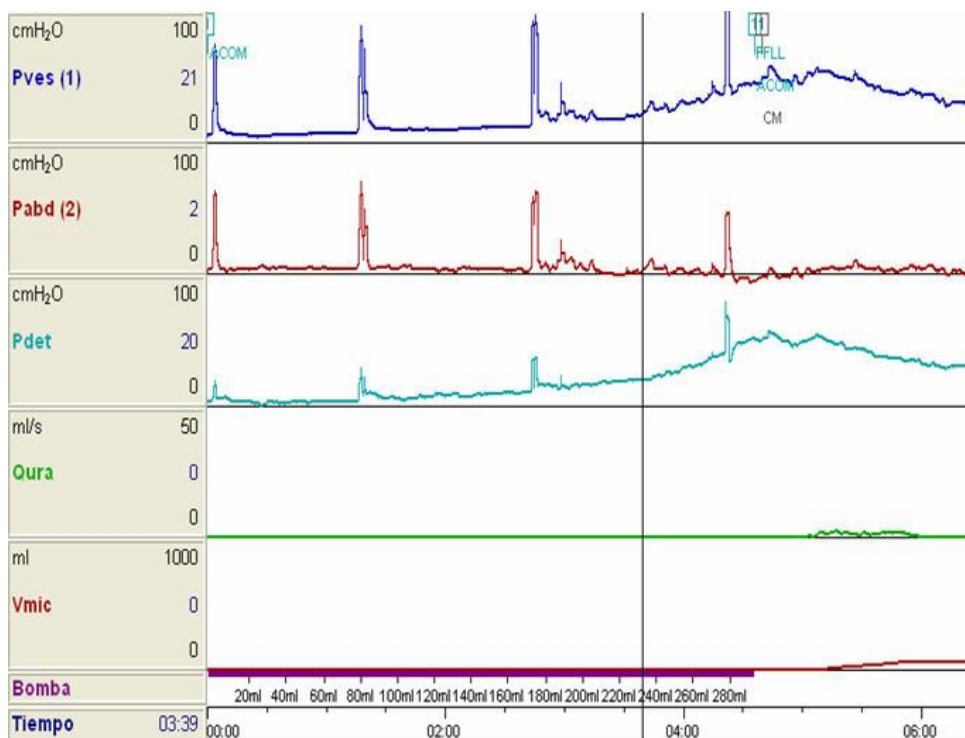


Figura 21. Cistomanometría: acomodación vesical disminuida con gran incremento de la presión ante el llenado vesical. (86).

- Incontinencia urinaria: registrando en qué volumen aparece y en qué circunstancias (tos, valsalva, contracciones involuntarias). Para algunos autores puede haber deterioro de la función renal si las presiones de llenado son de más de 40 cm H₂O y no hay incontinencia.
- Punto de presión de fuga abdominal: indica la capacidad de la uretra de actuar como válvula ante un esfuerzo (a mayor presión necesaria, mejor función). Algunos autores consideran valores inferiores a 60 cm H₂O como factor de mal pronóstico.

En función de los resultados de la Cistomanometría, pueden distinguirse dos tipos de hiperactividad del detrusor:

- Hiperactividad neurogénica del detrusor: Se caracteriza por una vejiga de baja capacidad y acomodación, junto a una elevada presión intravesical. En algunos casos se puede llegar incluso al daño en el tracto urinario superior. La CNI durante la fase de llenado es debida a un fallo en el mecanismo de control nervioso, es decir tenemos evidencia objetiva de enfermedad neurológica (lesión medular, ACV, etc.) (127).
- Hiperactividad idiopática del detrusor (denominada anteriormente vejiga inestable): la presencia de CNI no se asocia a alteraciones neurológicas, siendo su etiología desconocida (128). Clínicamente se manifiesta por polaquiuria, urgencia e incontinencia de orina asociada a urgencia.

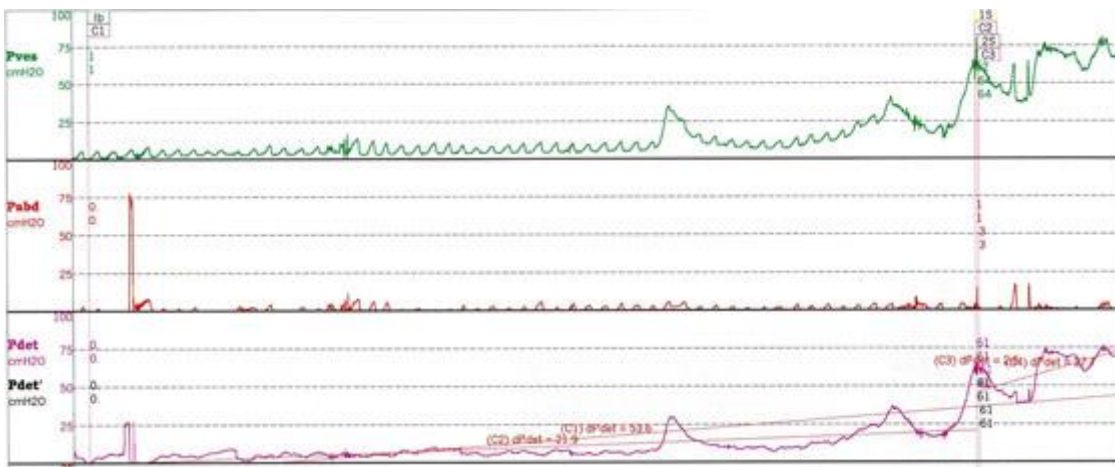


Figura 22. Cistomanometría: vejiga hiperactiva donde se registra la amplitud y presión de las contracciones no inhibidas del detrusor (86).

Según Hashim y Abrams el 44% de las mujeres con vejiga hiperactiva presentaban hiperactividad del detrusor (129).

La reproducibilidad de la prueba es mejor en mujeres que en varones, creyéndose que puede deberse a varias causas, tales como el artefacto que produce el catéter en la uretra del varón o a la mayor capacidad de la musculatura pélvica ante esfuerzos aislados y rápidos (130).

Estudio de presión-flujo:

Son el registro de los cambios de presión del detrusor y flujo urinario durante la fase miccional. Para que el estudio sea válido es necesaria la sincronización de ambos valores, de forma que a cada valor de presión se le asocie un valor de flujo correspondiente (así se obtiene el diagrama de presión/flujo). En condiciones normales se produce un aumento progresivo de la presión vesical, acompañado de un incremento del flujo (131).

La mayoría de los equipos informáticos analizan el diagrama, se recomienda repasar manualmente estos registros para corregir los posibles artefactos producidos, destacamos posibles escenarios:

- Detrusor hipoactivo: es aquella situación en la que el detrusor no puede contraerse para vaciar la vejiga, y hace referencia a la fase de vaciado vesical. Esto ocurre cuando la $P_{det} < 40 \text{ cmH}_2\text{O}$ con un flujo bajo. Cuando esta escasa contractilidad es de causa neurológica, hablamos de detrusor arrefléctico. También puede ocurrir si hay un daño en el detrusor causada por una sobredistensión o envejecimiento (reemplazo de fibras musculares por colágeno). Hasta $\frac{1}{3}$ de los pacientes con bajos flujos, presentan hipocontractilidad del detrusor como problema principal.

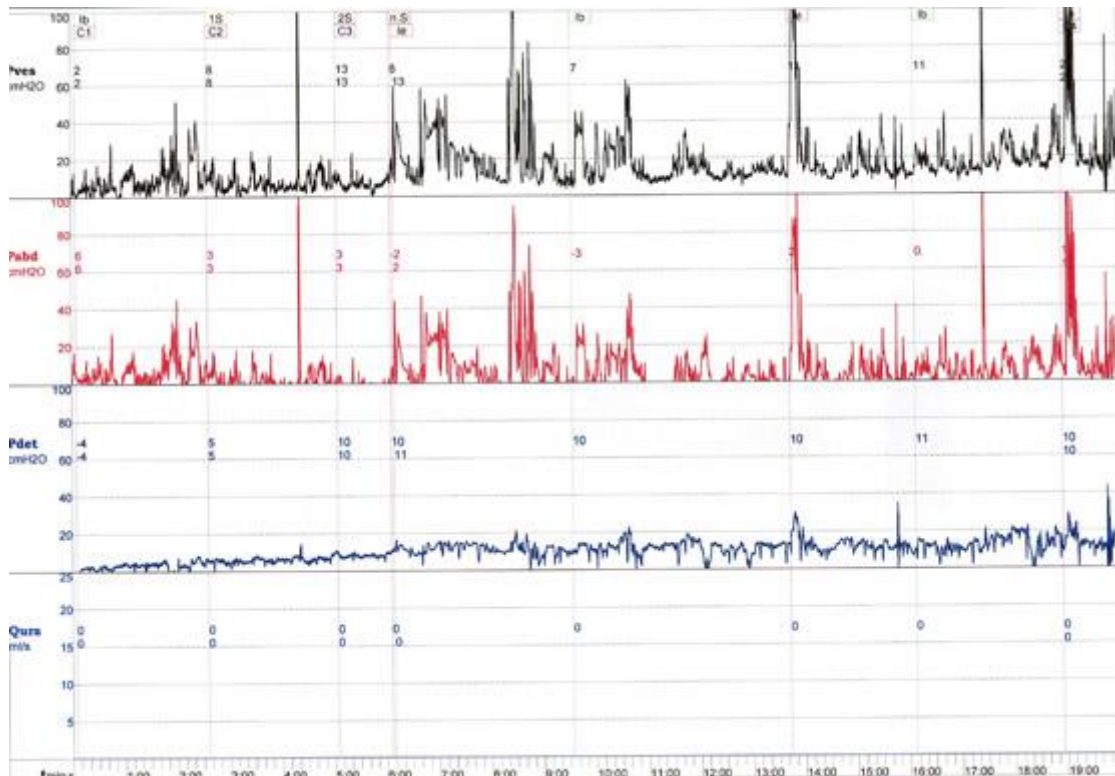


Figura 23. Estudio presión-flujo: detrusor hipoactivo en su máxima expresión que es el detrusor acontractil (sin flujo) (86).

- Obstrucción del tracto urinario inferior: se define como la presencia de flujo bajo ($< 15 \text{ ml/s}$) con P_{det} altas ($> 40 \text{ cmH}_2\text{O}$). Se utiliza para su cálculo el nomograma de Abrams-Griffiths y otros parámetros como la relación de resistencia uretral pasiva (PURR, *passive urethral resistance relation*) de Schafer o la clasificación en damero o *Chessclassification*.

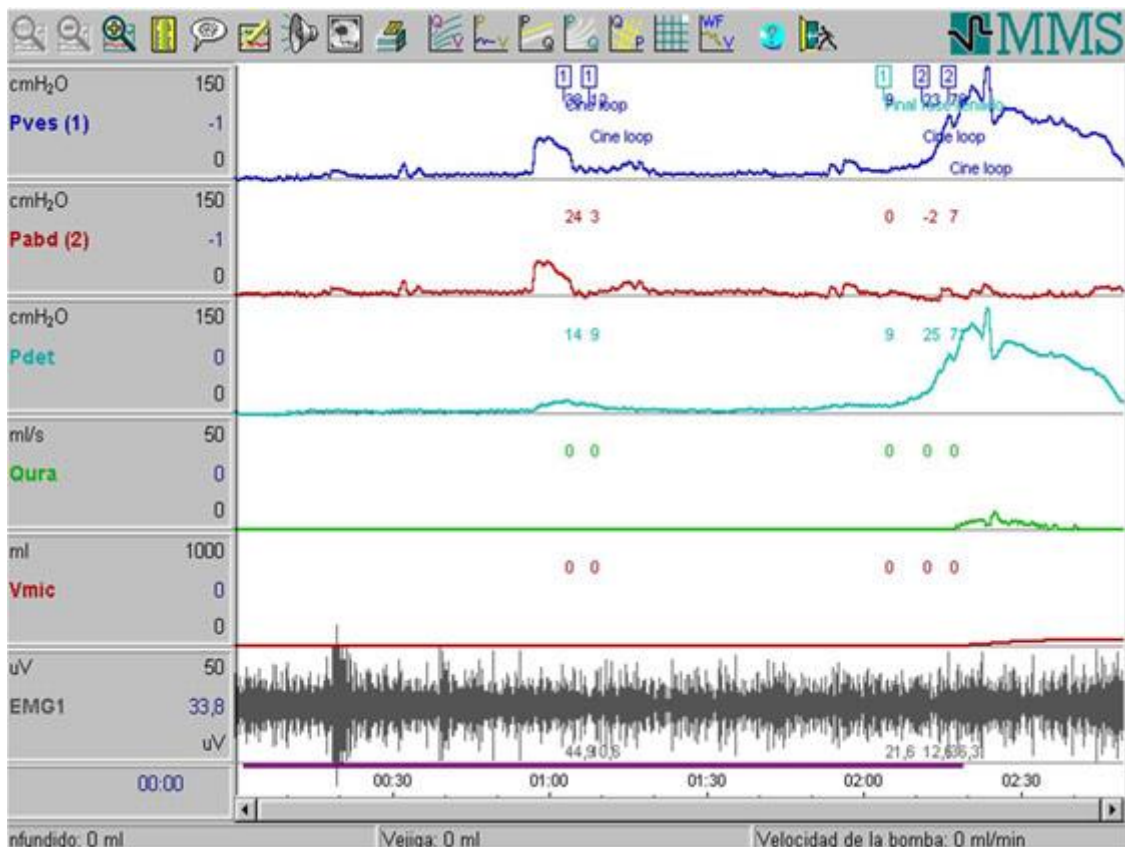


Figura 24. Estudio presión-flujo: obstrucción del tracto urinario inferior, flujo bajo con presión del detrusor >45 cmH₂O (86).

Los resultados de los estudios presión-flujo han de interpretarse cuidadosamente, ya que la presencia de detrusor hipoactivo en un varón puede ser consecuencia de una claudicación por una obstrucción vesical previa (120).

Electromiografía:

Estudia los potenciales bioeléctricos generados en el mecanismo de la despolarización celular resultante de la estimulación nerviosa de la fibra muscular estriada (132).

La electromiografía (EMG) esfinteriana, que registra la actividad del esfínter externo durante las fases de llenado y vaciado vesical, mide la inervación somática pudenda vesico-ureteral (133).

Desde el punto de vista clínico, lo interesante es conocer si hay coordinación o incoordinación entre el esfínter externo uretral y la vejiga (es lo que se conoce actualmente como disfunción miccional y antiguamente denominada disinergia detrusor-esfinteriana) (134). El diagnóstico es especialmente relevante en lesionados medulares,

ya que es la principal causa de deterioro del tracto urinario superior en este tipo de pacientes.

Para la realización de EMG esfinteriana se utilizan dos tipos de electrodos:

- De superficie: son los mas usados y los colocamos sobre el área de piel lo mas cercana posible al musculo que queremos estudiar. Generalmente son cutáneos autoadhesivos y se colocan en el periné a ambos lados del ano; pero también pueden ser anales, vaginales o montados en un catéter.
- De aguja o profundos: se colocan directamente dentro del músculo. Estos elementos son de mayor calidad, pero su aplicación es mas molesta y por lo tanto se usan menos que los anteriores. En el caso de sospecha de alteración neurológica, el análisis selectivo a nivel del esfínter periureteral nos confirmará el diagnóstico.

Se inicia el estudio con un test de contracción voluntaria del esfínter externo, posteriormente y durante el vaciado, el esfínter debe estar relajado. Se comprobará también la elevación de actividad EMG con la tos o las maniobras de Valsalva (el esfínter se contrae para evitar el escape de orina). El reflejo bublo-cavernoso se explora al aumentar la actividad tras la compresión del glande o el clítoris. Durante la fase de llenado vesical la actividad EMG va aumentando, siendo el punto máximo en el instante antes del inicio de la micción (el esfínter se contrae para evitar la incontinencia). Cuando se realiza la micción hay una actividad electromiográfica baja y si hay contracciones del esfínter durante esta fase se considera anormal (salvo que sean voluntarias) (135).

A la hora de realizar esta prueba, pueden darse una serie de situaciones especiales, destacamos las siguientes:

- a) Falta de relajación del esfinter durante la fase de vaciado: disfunción miccional. Es típica de lesionados medulares con interrupción de las vías espinobulboespinales (coordinan el detrusor y el esfínter).
- b) Pérdida de actividad EMG esfinteriana (tanto voluntaria como refleja): lesion pudenda de neurona motora inferior (localizada a nivel S₂-S₄ y/o en las vías periféricas)

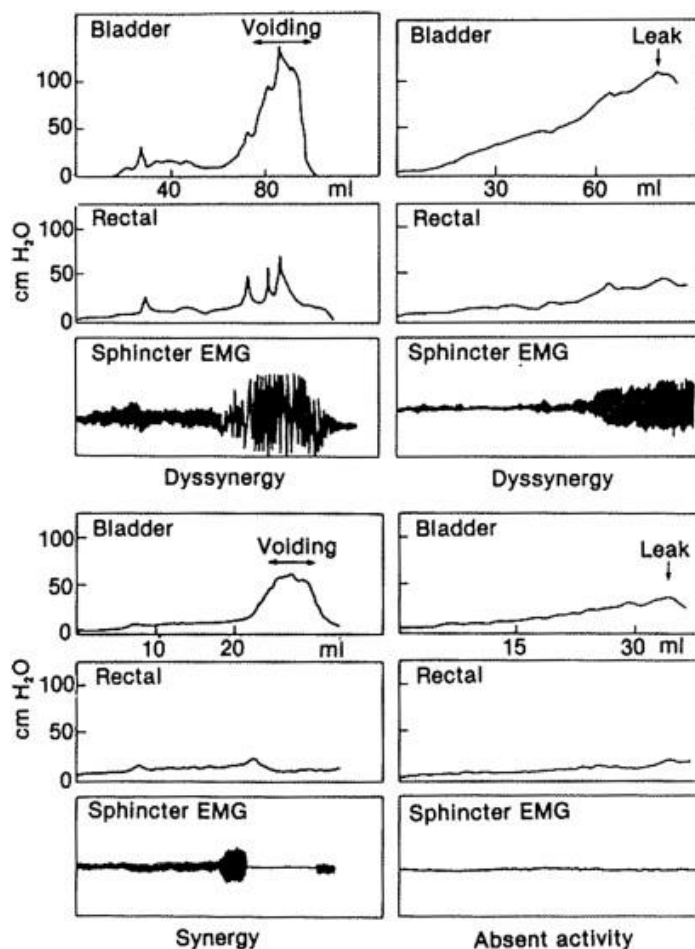


Figura 25. Electromiografía: ejemplos de pacientes con mielodisplasia: actividad del esfínter ureteral externo en diferentes situaciones; disinergia, sinergia y actividad ausente, durante la contracción del detrusor o al aumento de la presión vesical. (136).

Otras técnicas:

- Videourodinámica: combina el registro del estudio urodinámico con pruebas de imagen del tracto urinario inferior, usando generalmente contraste radiológico (137).
- Urodinámica ambulatoria: mediante el empleo de microtransductores, permite medir diferentes parámetros urodinámicos durante 18-24 horas, se cree que consigue reducir el porcentaje de no reproducibilidad de los estudios convencionales (138).

1.5.5.Cuestionarios (ICIQ-SF, SF-36)

Para conocer los indicadores de salud que proporcionan los datos que evalúan resultados en términos de efectividad y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) usamos una serie de cuestionarios que las evalúan y facilitan la toma de decisiones en relación con la satisfacción y perspectivas globales de los pacientes (139).

Una vez que se ha diseñado un cuestionario, necesita ser validado. Los pacientes deben ser capaces de entender todas las preguntas que se les plantean y poder realizarlas en un periodo relativamente corto de tiempo. Con el objetivo de determinar su utilidad clínica, la validación depende de dos factores; la fiabilidad, esto es su capacidad de ser reproducido, y la validez relacionada con la efectividad en la medición de los indicadores para los que está diseñado (140).

El término calidad de vida se asocia al cambio que se ha producido en el concepto de salud durante las últimas décadas, asociada al hecho que el paciente debe ser valorado de forma global (componentes físico, psíquico o mental y social). La CVRS mide situaciones ligadas a la enfermedad y/o a los problemas de salud que nos sirve para valorar los resultados de un tratamiento médico o quirúrgico, permitiendo comprender las situaciones ligadas a la enfermedad y a su proceso asistencial o de atención.

El primer modelo establecido para medir la calidad de la atención fue descrito por Donabedian. Dicho modelo valora básicamente tres componentes (141):

- Estructura: evalúa los recursos disponibles para la asistencia (profesionales, recursos materiales, económicos, etc.). Usado para la formación docente y la acreditación de hospitales.
- Proceso: lo que hacemos con los recursos (en la consulta, quirófano, etc.).
- Resultado: lo que obtenemos en términos de mejora de la Salud y estilos de vida, calidad de vida, satisfacción, etc.

Los instrumentos empleados en la medición de la CVRS pueden ser genéricos o específicos. Dentro de los primeros destaca el SF 36, diseñado a principio de los noventa en EEUU para evaluar resultados médicos (Medical Outcomes Study, MOS) (142). El SF 36 tiene buena validez, fiabilidad y sensibilidad y cuenta con varias versiones (36, 12, 8 y 6 ítems) y ha demostrado su validez en diferentes pacientes, poblaciones y países, incluido España (143).

Los 36 ítems tienen en cuenta variables muy diferentes como son: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud

mental. Incluye también un ítem de transición donde se les pregunta a los sujetos a estudio el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior (144). Está dirigido a personas mayores de 14 años y preferiblemente debe ser autoadministrado (también se puede hacer mediante entrevista personal o telefónica), sin haber diferencias entre estas dos formas de administración (144).

Se ha considerado de utilidad para valorar la satisfacción de los pacientes con el servicio prestado y para valorar la reintegración a la vida normal con una enfermedad o problema incapacitante como es el caso de los problemas de suelo pélvico (19).

Dentro de los indicadores específicos en el campo de la Urología encontramos multitud de cuestionarios. Si bien el cuestionario ideal no existe, debemos escoger uno que consiga evaluar los síntomas de forma correcta y su impacto en la calidad de vida (24).

Algunos cuestionarios están enfocados de forma general a sintomatología del tracto urinario inferior, entre estos nos vamos a centrar en los que están dirigidos a la vejiga hiperactiva:

- OAB-q: se diseñó para evaluar la molestia de los síntomas y calidad de vida en pacientes con vejiga hiperactiva asociada o no a incontinencia (145). Consiste en 8 preguntas sobre molestias sintomáticas y 25 de calidad de vida, divididas en 4 subescalas, se mide de 0 a 100 puntos. Tiene una versión corta (OAB-q SF) que consta de 6 ítems sobre molestias sintomáticas y 13 preguntas evalúan la calidad de vida, dicho cuestionario ha demostrado fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio (146).
- POSQ (Primary OAB Symptom Questionnaire): consta de 5 ítems que evalúan cuál de los síntomas es el que más molesta a los pacientes. Las cuatro primeras evalúan cómo de molestos están con cada síntoma (urgencia, frecuencia, nocturia y urge incontinencia) y en el último le pregunta cuál de los anteriores le ha molestado más (147).
- Cuestionario para Evaluar la Calidad de Vida en pacientes con incontinencia Urinaria (Kings Health Questionnaire) (148): Como ya se ha comentado en apartados anteriores, consta de 21 ítems que se dividen en 9 aspectos diferentes; Limitaciones de la vida diaria, limitaciones sociales, limitaciones físicas, relaciones personales, emociones, sueño/energía e impacto de la incontinencia. Su rango de puntuación va de 0 a 100 y es autocumplimentado.

- ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire): Según el comité de expertos del Second International Consultation on Incontinence, la comparación de estudios se hace complicada por la gran variedad de cuestionarios de los que disponemos. Se creó un cuestionario que incorporaba todos los aspectos de la incontinencia; el International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ) (149). Se creó también una versión corta validada ICIQ Short Form (ICIQ-SF), que está adaptada a la investigación y a la práctica clínica; consta de 3 preguntas sobre diferentes ítems (frecuencia, cantidad e impacto en la calidad de vida) y una última no puntuada con 8 preguntas relacionadas con el tipo de incontinencia que nos orienta hacia el tipo de incontinencia que sufre el paciente. Suman de 0 a 21 puntos (150).

Cuestionario de incontinencia urinaria ICIQ-SF

El ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) es un cuestionario autoadministrado que identifica a las personas con incontinencia de orina y el impacto en la calidad de vida.

Puntuación del ICIQ-SF: sume las puntuaciones de las preguntas 3+4+5. Se considera diagnóstico de IU cualquier puntuación superior a cero

1 ¿Con qué frecuencia pierde orina? (Marque sólo una respuesta)			
A	Nunca	0	puntos
B	Una vez a la semana	1	
C	2-3 veces / semana	2	
D	Una vez al día	3	
E	Varias veces al día	4	
F	Continuamente	5	

2 Indique su opinión acerca de la cantidad de orina que usted cree que se le escapa, es decir, la cantidad de orina que pierde habitualmente (tanto si lleva protección como si no). Marque sólo una respuesta.			
A	No se me escapa nada	0	puntos
B	Muy poca cantidad	2	
C	Una cantidad moderada	4	
D	Mucha cantidad	6	

3 ¿En qué medida estos escapes de orina que tiene han afectado su vida diaria?										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nada					Mucho					

4 ¿Cuándo pierde orina? Señale todo lo que le pase a Ud.	
Nunca	
Antes de llegar al servicio	
Al toser o estornudar	
Mientras duerme	
Al realizar esfuerzos físicos / ejercicio	
Cuando termina de orinar y ya se ha vestido	
Sin motivo evidente	
De forma continua	

Figura 26. Cuestionario ICIQ-SF (86).

- Cuestionario de Autoevaluación del Control de la Vejiga (CACV): es un cuestionario breve de tan solo 8 ítems, sencillo de utilizar y que puede ser de utilidad en el cribado en el primer nivel asistencial en pacientes con vejiga hiperactiva (151). Algunos autores, unido al diario miccional, lo consideran como el mejor instrumento para la medición de todos los síntomas. El CACV aportaría al valoración de la molestia asociada a la presencia de los síntomas (5).

- Depresión.
- Síndrome metabólico.

La corrección o control de estas patologías de base nos pueden ayudar a un mejor control de la incontinencia.

No todas las mujeres que padecen incontinencia desean ser tratadas. El deseo de ser tratadas se asocia principalmente a la severidad de los síntomas, debido al hecho que la incontinencia urinaria es definida por la ICS como “cualquier pérdida de orina” (155). Aquí se incluyen pacientes con sintomatología leve que no les ocasiona problemas en su vida cotidiana y por lo tanto no tienen necesidad de tratamiento. Hay documentada presencia de incontinencia en mujeres que acuden a la consulta por causas diferentes a la incontinencia en el 45 % de los casos, siendo de ellas solo el 25% las que quieren hacer estudio y un posible tratamiento. De las que padecían incontinencia moderada, solo la mitad quieren ser tratadas (156). Aunque sea algo lógico, una vez identificados los pacientes que tienen incontinencia, debemos preguntarles si desean ser estudiados y/o tratados. Los pacientes que no deseen ser tratados, deben ser informados sobre el problema que padecen indicándoles medidas de apoyo para la vida diaria y prevención del posible empeoramiento de los síntomas. La identificación del problema debe constar en la historia clínica (157).

1.6.1. Tratamiento del comportamiento/conductual, higiénico dietético y fisioterapia del suelo pélvico.

Tratamiento conductual e higiénico dietético

La reeducación vesical tiene en su principal ventaja que no es una técnica intervencionista y no tiene ningún tipo de efecto adverso. Se puede recomendar como forma inicial de tratamiento (158). Precisa para que comience a surtir efecto de la colaboración de los pacientes, ya se requiere de tiempo para empezar a notar resultados.

Tras un análisis inicial de los hábitos miccionales del paciente, debemos fijar una serie de conductas que debe cumplir (159, 160):

1. Cantidad de líquido que se puede tomar; limitando la ingesta a no mas de 1.500 ml/día. Lo recomendable parece ser recomendar disminuir la ingesta en los pacientes con el hábito de una ingesta de líquidos excesiva.

2. Tipo de líquido que se debe ingerir evitando excitantes vesicales: cafeína, teína, bebidas energéticas, etc... (161). Aunque los datos sobre la ingesta de cafeína son contradictorios, ensayos clínicos con muestras de tamaño reducido sugieren que la reducción de la ingesta de cafeína mejora la urgencia y la frecuencia miccional, pero no la incontinencia urinaria (162-166).
3. Frecuencia miccional con los intervalos de tiempo necesarios entre micciones. La forma más habitual de reeducación consiste en realizar micciones programadas. El intervalo inicial se calcula en base a la información aportada por el paciente y debe ser inicialmente fácil de llevar a cabo. En ese momento debe orinar tanto teniendo deseo de hacerlo como si no. Pasada una semana si ha sido capaz de mantener los intervalos, se incrementa el tiempo entre micciones unos 15-30 minutos. El objetivo final es conseguir unos intervalos entre micciones de 3-4 horas. El reentrenamiento vesical se debe recomendar como tratamiento de primera línea en las mujeres con incontinencia urinaria. Los pacientes deben ser evaluados cada 6-12 meses para analizar la evolución en el control de los síntomas (162).
4. Eliminar las micciones de precaución.
5. Restringir la ingesta de líquidos unas 3-4 horas antes de acostarse (86).

En la misma línea, se debe recomendar a las pacientes evitar o corregir el sobrepeso, que se considera un factor de riesgo según varios estudios (167, 168). Existe evidencia de mejoría de la incontinencia urinaria después de una pérdida de un 5% de peso en mujeres con obesidad (169).

Aunque no hay evidencia clara que el abandono del hábito tabáquico o el control del estreñimiento mejoren la sintomatología de la incontinencia urinaria, debemos recomendarlo en la línea de la buena práctica clínica (110).

El paciente debe rellenar un diario miccional en el que vamos a ir viendo el cumplimiento y la evolución de la clínica según va pasando el tiempo. Los resultados están documentados con mucha variabilidad (12-90%) (170, 171). La eficacia podría equipararse y/o ser complementaria a otras modalidades de tratamiento.

En el caso de atrapamiento del pene, se recomienda evitar actividades que causan dolor (sentarse, ciclismo...) usando protectores perineales que eviten la compresión del periné.

Fisioterapia:

La fisioterapia ha tomado un papel en el tratamiento de la patología del suelo pélvico desde que se emplease por primera vez por Arnold Kegel a mediados del siglo XX (172). Hay evidencia en que el fortalecimiento del suelo pélvico puede inhibir las contracciones vesicales en pacientes con vejiga hiperactiva (173).

El abordaje terapéutico debe ir de la mano de un conocimiento de la neurofisiología y la fisiopatología del tracto urinario inferior. Las técnicas de fisioterapia se basan en influir en los mecanismos de control vesical; los centros miccionales del sistema nervioso central, los circuitos neurológicos de Bradley (174) y los reflejos de Mahony (175).

Una hipotonía de los músculos del suelo pélvico puede desencadenar el desequilibrio a favor de una mayor actividad en el centro miccional regulado por el parasimpático, junto con una menor actividad del centro somático (N. Onuf), esto podría ser la causa de las contracciones no inhibidas del detrusor. En la misma línea las contracciones voluntarias tanto del esfínter estriado como de la musculatura del suelo pélvico podrían inhibir el centro parasimpático sacro encargado de la contracción del detrusor. Por todo ello podemos concluir que mejorar el tono y la capacidad de contracción voluntaria de la musculatura del suelo pélvico (MSP), podría mejorar el control voluntario de la micción (176).

La técnica del “*biofeedback*” potencia y mejora los resultados basados en los ejercicios de la musculatura del suelo pélvico (177, 178). Se cree que la estimulación eléctrica de las fibras nerviosas aferentes y/o eferentes del nervio pudiendo, puede provocar una contracción de los músculos del suelo pélvico y al mismo tiempo una inhibición de un detrusor hiperactivo (179). Hay varias opciones terapéuticas:

- Electroestimulación de fibras musculares tipo I de MSP y del esfínter uretral: de forma fisiológica el tono de la MSP va aumentando conforme se va llenando la vejiga. Esto está regulado por el núcleo pudendo (reflejo I de Mahony). En los casos en los que hay una hipoactivación somática, por una falta de tono de las fibras musculares tipo I puede aparecer la urgencia miccional. Esto lo podemos identificar con la realización de un estudio urodinámico (también podríamos diagnosticar un esfínter hipertónico que provocaría urge-incontinencia por obstrucción a la salida de la orina, esto se trataría con *biofeedback* negativo).

El tratamiento consiste en la estimulación del nervio pudendo interno provocando contracciones de la MSP y del esfínter estriado, mejorando el tono de los mismos y reduciendo los problemas de hipoactivación somática.

- Electroestimulación de fibras simpáticas y parasimpáticas: se consigue mediante la estimulación eléctrica vaginal/anal de neuronas inhibitoras simpáticas y la inhibición central refleja de las neuronas excitadoras parasimpáticas (180, 181).

También hay documentados buenos resultados con la estimulación eléctrica de las aferentes pudendas no musculares, como puede ser la del nervio dorsal del pene (179) o con la estimulación superficial de los dermatomas S2-S4 (182).

- Estimulación del tibial posterior: se basa en la relación de este nervio con la raíz de S3. Esta raíz se encarga del control de la vejiga y la MSP. La estimulación se consigue con un electrodo colocado a unos 4-5 cm craneal al maléolo interno y 2 cm posterior a la tibia. Se introduce el electrodo (con forma de aguja de acupuntura) unos 3-5 cm y sabemos que está bien colocado en el n. tibial, porque el paciente refiere hormigueo en la planta del pie y se produce una flexión plantar de los dedos del pie. Administramos corriente eléctrica bifásica de baja frecuencia (5-30 Hz) e intensidad. El protocolo mas habitual es aplicar una corriente bifásica rectangular a 200 sec, con una frecuencia de 20 Hz y durante 30 minutos, una vez a la semana, con un total de 12 sesiones. En pacientes que tienen buena respuesta, se mantiene el efecto a 2 años con tratamiento continuo (una vez al mes) (183).



Figura 28. Estimulación del tibial posterior (184).

Están documentados resultados positivos entre el 54-82% de los casos (185-187). Con esta técnica se pueden tratar disfunciones muy distintas como el detrusor hiperactivo, vejiga hipotónica, etc. (188). Necesitamos mas estudios para determinar su verdadera eficacia a largo plazo.

1.6.2.Tratamiento farmacológico vía oral

El pilar fundamental del tratamiento de la urge-incontinencia viene dado principalmente por los fármacos (F) anticolinérgicos, actualmente hay moléculas nuevas en el mercado como el mirabegron con un mecanismo de acción diferente. No debemos olvidar que son muchos los fármacos que pueden tener una afectación importante en la función urinaria provocando alteraciones miccionales (189):

Farmaco/sustancia	Efecto adverso
Alcohol	Poliuria, □ frecuencia miccional, urgencia.
Caféina	Empeoramiento de la incontinencia de urgencia
Alfa agonistas (“F para la tos”)	Retención urinaria
Alfa bloqueantes	Relajación uretral
Anticolinérgicos	Retención urinaria, incontinencia por rebosamiento
Antidepresivos	Efectos anticolinérgicos
Antipsicóticos	Efectos anticolinérgicos, sedación, rigidez
Antagonistas del calcio	Retención urinaria
Beta agonistas	Retención urinaria
Antiparkinson	Urgencia miccional y estreñimiento
IECAs	Diuresis, tos con relajación m. suelo pélvico
Diuréticos	Poliuria, frecuencia y urgencia miccional elevadas
Sedantes	Sedación, delirio e inmovilidad

Tabla 6. Fármacos que pueden tener afectación de la función urinaria (190).

Fármacos anticolinérgicos:

Han sido hasta ahora el tratamiento mas empleado en el tratamiento de la vejiga hiperactiva (191). Inhiben de forma competitiva la unión de la acetil colina a los

receptores muscarínicos. Se trata de conseguir un bloqueo de voluntario e involuntario de las contracciones del músculo detrusor de la vejiga, de esta manera disminuimos la amplitud de las contracciones involuntarias vesicales, bajando el tono vesical y aumentando la capacidad vesical. Hay 5 subtipos de receptores muscarínicos en el organismo que se distribuyen por diferentes partes del cuerpo; glándulas salivares, aparato digestivo, corazón, sistema nervioso central y el sistema ocular (192).

Aunque el 80% de los receptores de la vejiga son M_2 , los receptores encargados de coordinar la contracción del detrusor son del tipo M_3 . Los receptores M_3 se encuentran en glándulas salivares y tracto gastrointestinal.

Resumimos los fármacos mas usados en nuestro país para el tratamiento de la urgencia e incontinencia urinaria:

- Oxibutinina de liberación inmediata: tiene actividad antimuscarínica mixta, bloquea los receptores M_2 y M_3 y provoca un efecto anestésico local y relajante de la musculatura lisa. La dosis habitual es de 5 mg, administrados dos o tres veces al día. Los efectos adversos debido a su pobre selectividad son bastante frecuentes y provoca gran cantidad de abandono de tratamiento a pesar de conseguir un efecto satisfactorio en mas de la mitad de los pacientes (193).
- Oxibutinina de liberación prolongada: se precisa solo una administración cada 24 horas de la dosis. Inicialmente usamos dosis de 5 mg/día y se pueden llegar a alcanzar dosis de hasta 30 mg/día. Provoca menos efectos adversos debido en parte a dos motivos; los niveles estables del fármaco en sangre, con lo que evitamos episodios de desbordamiento y en segundo lugar al absorberse por el colon evita el metabolismo de primer paso (es el responsable del aumento del metabolito activo del fármaco, que es de hasta 6 veces la concentración plasmática de oxibutinina, responsable de la gran mayoría de los efectos indeseados), con niveles menores de metabolito activo (N-desetiloxibutinina) (190).

La comparación entre las formas de liberación prolongada e inmediata no ha mostrado diferencias en cuanto a efectividad, con menos efectos adversos locales como la sequedad de boca en la primera. La somnolencia, mareo y estreñimiento fueron similares (194).

- Tolterodina de liberación inmediata y prolongada: la encontramos disponible en el mercado para administración cada 12 horas o una solo dosis al día, ambas son de eficacia similar (los comprimidos pueden ser de 2 o 4 mg). Es un potente antagonista competitivo de los receptores muscarínico, teniendo mas selectividad

por los receptores vesicales. Están documentados tasas de éxito en estudios randomizados entre el 60-70%, con una tasa de abandono similar al placebo (195).

- Cloruro de trospio: antimuscarínico de alta especificidad para los receptores M₂ y M₃. No sufre metabolismo hepático por la citocromo P450 y el 80% es eliminado sin alteraciones por la orina, por lo tanto el fármaco ejerce una acción directa sobre la vejiga. La dosis habitual es de 20 mg dos veces al día en la composición de liberación inmediata y de 60 mg una vez al día si los comprimidos son de liberación prolongada. La efectividad es similar a los anteriores con similares efectos adversos. Su problema es que tiene potentes interacciones con otros medicamentos eliminados por vía renal como son la digoxina, la morfina o la metformina, entre otros (196).
- Succinato de solifenacina: presenta mayor selectividad por los receptores M₃ que por los M₂. Alcanza la máxima concentración plasmática a las 3-8 horas de su administración y es metabolizada por la isoenzima CYP3A4 del hígado, por lo tanto hay que usarla con cuidado en pacientes que tomen medicamentos que se eliminen por esta vía o en casos de insuficiencia hepática o renal. La dosis habitual es de 5 mg al día, pudiendo aumentar la dosis a 10 mg al día en caso de efecto insuficiente y/o buena tolerabilidad. En ensayo clínico ha demostrado buena eficacia y poca tasa de abandonos debida a efectos adversos (197).
- Fesoterodina: antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos. Comercializado mediante comprimidos de liberación prolongada en dosis de 4 mg, pudiendo aumentar dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad a 8 mg al día. Precaución como el anterior cuando se administre junto con inhibidores de la CYP3A4 o en casos de insuficiencia renal o hepática. No parece tener efecto sobre la función cognitiva en pacientes añosos (198).

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
ANTIMUSCARÍNICOS		
Tolterodina (v.o.)	1	A
Trospio (v.o.)	1	A
Solifenacina (v.o.)	1	A
Fesoterodina (v.o.)	1	A
ACCIÓN MIXTA		
Oxibutinina (v.o.)	1	A
Oxibutinina (v.tds.)	1	A

v.o.= vía oral ; v. tds.= vía transdérmica

Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. (eds). Incontinence. 5th

International Consultation on Incontinence <http://www.icud.info/PDFs/>

INCONTINENCE%202013.pdf

Tabla 7. Relación de fármacos para tratamiento de la vejiga hiperactiva disponibles actualmente en España con su nivel de evidencia y grado de recomendación (162).

La mayoría de fármacos anticolinérgicos dan mejores resultados que placebo en los diferentes ensayos publicados (199). En la revisión de trabajos comparativos entre los diferentes fármacos anticolinérgicos, encontramos que son de poca duración, su aplicación a la práctica clínica real es cuestionable y la calidad de los mismos es baja o moderada (200). (fig 1)

Experimental drug versus standard drug	No. of studies	Patients	Relative risk (95% CI) of curing UI
<i>Efficacy</i>			
Fesoterodine vs. tolterodine ER (continence)	2	3312	1.1 (1.04-1.16)
Oxybutynin ER vs. tolterodine ER (improvement)	3	947	1.11 (0.94-1.31)
Solifenacin vs. tolterodine ER	1	1177	1.2 (1.08-1.34)
Trospium vs. oxybutynin	1	357	1.1 (1.04-1.16)
<i>Discontinuation due to adverse events</i>			
			RR – 95% CI of discontinuation
Solifenacin vs. tolterodine ER	3	2755	1.28 (0.86-1.91)
Trospium vs. oxybutynin	2	2015	0.75 (0.52 -1.1)
Fesoterodine vs. tolterodine	4	4440	1.54 (1.21-1.97)

Tabla 8. Efectividad de tratamientos farmacológicos en el tratamiento de la incontinencia urinaria (201).

La mayoría de los estudios con antimuscarínicos están hechos a corto plazo (12 semanas) y se piensa que la adherencia al tratamiento en el contexto de un ensayo clínico es mayor que en la práctica clínica real. Fesoterodina 8 mg mostró una adherencia a 2 años del 49-84% (202, 203). Mas de la mitad de los pacientes dejan el tratamiento durante el primer año, documentándose tasas de abandono que pueden oscilar entre el 70 y el 90% de los pacientes (204, 205).

Son varios los factores que influyen a la hora de abandonar los fármacos; bajo nivel de eficacia (41-60%), efectos adversos (22-24%) y el coste económico (18,7%). En referencia a esto último, se ha llegado a ver mayor adherencia en casos en los que el fármaco no suponga un gasto al paciente (206, 207). Otros motivos que generan el abandono del tratamiento son las expectativas irreales con el tratamiento, grupo étnico (afroamericanos y otras minorías suelen discontinuar mas tratamientos), género (mejor adherencia en mujeres) y la edad (menor adherencia en pacientes mas jóvenes). Al prescribir el tratamiento, es importante advertir a la mujer que si al empezar a tomar la medicación nota sequedad de boca y estreñimiento, esto puede indicar que el tratamiento a comenzado a hacer efecto pero que los beneficios en la clínica miccional pueden empezar a notarse a partir de las cuatro semanas desde el inicio de la toma de la medicación (162).

Las neuronas colinérgicas tienen un papel importante en las funciones cognitivas superiores y habitualmente usamos esta medicación en pacientes mayores o con deterioro cognitivo. Las personas mayores podrían tener un riesgo mas elevado de presentar efectos adversos, ya que tanto la edad como las comorbilidades podrían modificar el número y distribución de los receptores colinérgicos, así como su transporte por la barrera hematoencefálica y su metabolismo (208). En los pacientes de mayor edad los anticolinérgicos podrían tener unos efectos indeseables peores que en los pacientes mas jóvenes, favoreciendo el aumento del ritmo cardiaco, la sedación, la intolerancia al calor, el delirio y las caídas con fracturas asociadas (209). Lo cierto es que la información de la que disponemos, no aclara si los anticolinérgicos empeoran o no la función cognitiva en ancianos (210). Solo se ha demostrado el empeoramiento de la función cognitiva con oxibutinina, pero no hay consenso unánime incluso con esta molécula (211-213) (214). La recomendación es hacer un examen cognitivo en los pacientes mayores a los que les vamos a administrar el tratamiento (215), sin que sepamos cual es el test mas adecuado para detectar cambios en el estado mental de los mismos una vez iniciado el mismo (216, 217). Debemos también tener en cuenta la “carga colinérgica” añadida a otros fármacos

que pueda estar tomando el paciente a la hora de decidimos por un anticolinérgico y sus posibles efectos a nivel cognitivo (218).

Recientemente se ha establecido que en el tratamiento de la hiperplasia benigna de prostate, la combinación de un alfa bloqueante junto con un antimuscarínico podría estar indicada para paliar los síntomas de llenado y vaciado en los pacientes que no están respondiendo de forma adecuada a la monoterapia con alfabloqueantes. El tratamiento combinado se debe administrar con precaución en pacientes con riesgo de retención urinaria (219).

Agonistas de los receptores adrenérgicos:

El mirabegrón está comercializado en España desde el año 2014, inicialmente se investigó como posible tratamiento para la diabetes tipo 2 (220). Utiliza una vía de actuación diferente a los anticolinérgicos; es un agonista β -3. Induce la relajación a través de la activación de los receptores adrenérgicos β_3 , actuando sobre la fase de llenado vesical a diferencia de los anticolinérgicos que actúan en la fase de vaciado (221). En ensayo clínico ha demostrado su superioridad a placebo en cuanto a eficacia es similar a Tolterodina (222), con pocos efectos adversos (223). El efecto adverso más común fue la hipertensión (7,3%), seguido de nasofaringitis (3,4%) e ITU (3%) (224). La dosis empleada es de 50 mg al día. No se ha estudiado en ensayo clínico en pacientes ancianos, aunque en los ensayos clínicos si se incluyeron pacientes mayores de 65 años, sin reportar más efectos adversos que en la población más joven. Los posibles efectos del fármaco a largo plazo son, lógicamente desconocidos.

Su uso en varones con HBP se ha evaluado en estudios no aleatorizados, puede ser una opción a los antimuscarínicos en pacientes que presentan vejiga hiperactiva asociada a HBP, ya que puede mejorar tanto los síntomas de llenado como los de vaciado (225).

La eficacia del mirabegrón se ha observado tanto en pacientes que no han tenido un tratamiento previo para vejiga hiperactiva, como en aquellas que no han respondido o no toleran el tratamiento con anticolinérgicos (162).

Otros fármacos:

En los pacientes con atrapamiento del nervio pudendo están recomendados benzodiacepinas, pregabalina y gabapentina, aunque generalmente su eficacia en esta patología es limitada.

Las mujeres menopaúsicas con síntomas de incontinencia urinaria/vejiga hiperactiva que tienen asociada atrofia urogenital, pueden tener una mejoría de sus síntomas al ser tratadas con estrógenos vaginales (162)

1.6.3. Tratamiento farmacológico vía transdérmica

El uso de la vía transdérmica con la oxibutinina (antagonista competitivo de la acetilcolina en los receptores muscarínicos M1 y M2), produce la relajación del músculo liso vesical evitando las contracciones involuntarias del detrusor (226). Cada parche contiene 36 mg de oxibutinina que se aplica en el abdomen, cadera o nalgas dos veces por semana (cada tres o cuatro días), recomendándose la aplicación en lugares diferentes y no poner 2 parches en la misma localización para evitar la aparición de reacciones adversas cutáneas (eritema y prurito). La liberación es de unos 3,9 mg cada día (227).

Con la vía transdérmica evitamos el metabolismo gastrointestinal y hepático de primer paso, reduciendo la formación de N-desetiloxibutinina. Dicho metabolito tiene una mayor afinidad de fijación por los receptores M3, localizados fundamentalmente en las glándulas salivares (228, 229).

La eficacia de la vía transdérmica ha sido probada en diferentes ensayos clínicos, incluso en pacientes que ya han sido tratados con anticolinérgicos (230, 231). Mejorando los síntomas frente a placebo en el número de episodios de incontinencia desde el inicio del tratamiento hasta el final de los estudios (232).

Cuando lo que analizamos es la mejora en la calidad de vida tras la administración del fármaco, observamos mejorías en todas las variables del cuestionario King's Health Questionnaire (afectación de problemas urinarios, limitaciones en actividades de la vida cotidiana, relaciones personales, sueño,..) (233). Las mejorías se observaron en ambos sexos, incluyendo pacientes de edad avanzada (> 75 años y > de 85 años) (234). Las mejorías también se han evaluado satisfactoriamente en pacientes con patología prostática o con toma de bifosfonatos (235, 236). Se ha documentado una mejoría de la

función sexual y relaciones de pareja (237), así como una menor presencia de síntomas depresivos en pacientes tras la administración del fármaco (238).

El cumplimiento terapéutico evaluado en los estudios publicados es muy alto, situado en torno al 90-95% (239). En gran parte de los trabajos publicados, la mayoría de los pacientes completaron el tratamiento durante el estudio (86-89%), siendo la causa de abandono de tratamiento los efectos adversos (relacionados o no con la toma del fármaco) y la retirada del consentimiento (239).

Cuando lo que evaluamos es la incidencia de efectos adversos del fármaco frente a placebo, ponemos de manifiesto un 41,3% frente al 24,9% de placebo. Al comparar con otros anticolinérgicos (tolterodina u oxibutinina) la tolerabilidad es mejor en pacientes con oxibutinina transdérmica. El efecto adverso más frecuente fue la aparición de reacciones cutáneas locales leves o moderadas; 7% de eritema y 16,1% prurito. El número de pacientes que abandonaron el tratamiento por reacciones adversas cutáneas fue menor del 4%. Cuando los efectos adversos de los anticolinérgicos por vía oral persisten, antes del abandono del tratamiento, la oxibutinina por vía transdérmica es una alternativa a considerar por su baja incidencia de efectos adversos y la mejoría del cumplimiento terapéutico (232, 240).

Situaciones especiales:

- Pacientes geriátricos: es importante el análisis en este subgrupo de población por los efectos adversos documentados en población añosa de la oxibutinina. En estudios en fase IV con 1366 pacientes con mas de 65 años y 131 pacientes mayores de 85 años la oxibutinina transdérmica fue bien tolerada, con un perfil de seguridad similar al de la población general. Las reacciones adversas de tipo colinérgico no fueron elevadas y la toxicidad cutánea fue menor del 15% (239).
- Pacientes sometidos a polimedicación: como ya hemos comentado la toma de bifosfonatos no era un obstáculo en la mejoría de la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida. En este tipo de pacientes tampoco se demostró una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales (236). Mención aparte es la de los pacientes con demencia que toman inhibidores de la colinesterasa, donde no se observó cambios en el estado mental ni empeoramiento del estado de demencia (241).
- Afectación cognitiva: al compararlo con la toma de oxibutina oral la formulación transdérmica se asocia a una menor incidencia de trastornos del sistema nervioso central (242, 243). No se demostraron efectos sobre la memoria reciente u otras

funciones cognitivas en pacientes añosos sanos. Esto se ha justificado por el hecho que los niveles séricos mas bajos y mantenidos de N-desetiloxibutinina, minimiza el efecto sobre el sistema nervioso central del fármaco. Lo que podría favorecer su uso en población de riesgo como pueden ser los pacientes añosos.

La oxibutinina transdérmica tiene un efecto comparable a otros anticolinérgicos de dispensación oral (superior a placebo), con menores efectos adversos del fármaco y mejor tolerabilidad que los preparados orales. Puede usarse en primera línea en el tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva o como alternativa a los tratamientos por vía oral (239).

Como norma general cuando se ha instaurado un tratamiento farmacológico, se aconseja ofrecer a la mujer un control a partir de las 4 semanas, ya sea presencial o por vía telefónica, si la mejoría es óptima se debe continuar con el tratamiento, cambiando de fármaco si la mejoría no es la esperada durante otras cuatro semanas (162).

1.6.4.Otros tratamientos

Inyecciones o infiltraciones perineurales:

Habitualmente son usadas en el tratamiento de la neuropatía del pudendo y están apoyadas por técnicas de imagen (generalmente ecografía). Los resultados se obtienen durante horas o años, habiéndose documentado incluso casos de curación. Se suelen realizar 3 sesiones de bloqueo; 0, semana 1 y semana 4 (244).

Se recomienda la introducción del anestésico muy diluido y con corticoide (técnica conocida como hidrodistensión anestésica del canal de Alcock), dado que se trata de un atrapamiento por compresión (245).

Neuromodulación de las raíces sacras (NMRS):

Es una alternativa reversible que podemos usar en casos de vejiga hiperactiva refractaria a otros tratamientos (246). Se basa en el hecho que la contracción del esfínter elimina la actividad del detrusor y de esta manera se modula la capacidad vesical (247). Si introducimos un neuromodulador que controle la raíces sacras se puede modular la

función del esfínter externo y a su vez inhibir la actividad del detrusor como reflejo normal. Hay dos teorías en su mecanismo de acción:

- Activación de fibras eferentes que van dirigidas al esfínter estriado de la uretra
- Activación de fibras aferentes que inhiben la vía sensitiva en la médula espinal a través de la vía espino-bulbar-espinal y el centro de la micción pontino.

El sistema está formado por un generador de impulsos eléctricos, un electrodo en contacto con S3 y un cable que los conecta (fig 1). Los parámetros (intensidad, anchura y frecuencia de pulso).

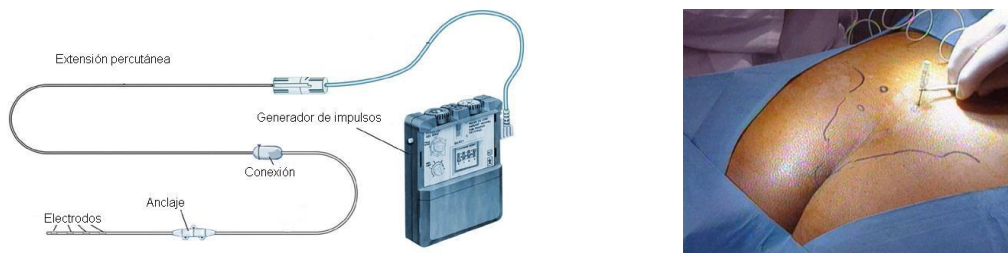


Figura 29 y figura 30. Neuromodulación de raíces sacras (86).

Las indicaciones de la FDA para la NMRS son:

- Incontinencia urinaria de urgencia.
- Síndrome de urgencia-frecuencia.
- Alteraciones en el vaciado no obstructivas.
- Dolor pélvico crónico.
- Incontinencia fecal.
- Estreñimiento.

Tenemos otras patologías para las que no está aprobado por la FDA, como son la cistopatía intersticial y las disfunciones miccionales de causa neurógena, lo podríamos aplicar en la esclerosis múltiple, la mielitis o los lesionados medulares.

Como contraindicaciones de la técnica tenemos las siguientes:

- Incontinencia urinaria de esfuerzo.
- Exploración de raíces sacras (ERS) deficiente.
- Alteraciones anatómicas sacras.
- Posibilidad de embarazo.
- Diabetes mellitus severa y/o neuropatía.
- Síndrome de Reiter.
- Patología médica severa concomitante.
- Infección del tracto urinario.
- Problemas psicológicos.

El electrodo empleado tanto en la estimulación temporal como en la permanente esta formado por cuatro polos, implantado de forma percutánea y con anestesia local (precisa de control radioscópico) y se puede realizar de manera ambulatoria (248). Hay que valorar la respuesta motora del nervio con la dorsiflexión del dedo gordo del pie, la contracción del área perineal y la sensación de hormigueo en vagina, periné o escroto. En la primera fase se coloca un dispositivo temporal (2-4 semanas) y una segundo en la que se coloca el definitivo si se consigue una reducción mayor del 50% de los síntomas.

La tasa de respuestas varia en función de la patologia a tratar, oscilando entre un 40-100% (249, 250).

La tasa de complicaciones está en torno al 24%, siendo menor con los nuevos dispositivos (249).

Son pocos los trabajos que comparen ésta técnica con otras, destacamos el estudio ROSETTA (Amundsen et al. OnabotulinumtoxinA vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women (251) que compara la neuromodulación de raíces sacras y las inyecciones con toxina botulínica dando leves diferencias favor del tratamiento con toxina en lo referente al objetivo principal del estudio (mejoría en los episodios de incontinencia pasados 6 meses) asi como en el numero de pacientes secos (20% frente a 4%) y grado de satisfacción general. A favor del tratamiento con neuromodulación, los pacientes tratados con toxina tuvieron un 20% mas de riesgo de infecciones urinarias y episodios de retención. Es posible que estos resultados se vean influenciados por el hecho de que la dosis que se empleo de toxina fue de 200 UI, siendo la dosis recomendada en el tratamiento de la hiperactivida no neurogénica de 100 UI. La mayoría de autores coinciden que es indispensable individualizar la opción terapéutica escogiendo la mas adecuada en cada caso en función del tipo de paciente a tratar (252).

Tratamiento quirúrgico:

Se suele indicar en pacientes en los que la inestabilidad vesical es rebelde a todo tratamiento, y la clínica miccional afecta de forma significativa a la calidad de vida del paciente.

Nos encontramos con diversas técnicas;

- Denervación vesical central: en general la periférica es mas selectiva, pero menos efectiva que la central. Cómo procedimientos muy centrales tenemos el bloqueo subaracnoideo y como procedimientos menos centrales la

rizotomía sacra. Se corre el riesgo de que la neuroplasticidad a veces restablece la función neurológica y las consecuencias son menos deseables que las que se presentaban al comienzo (253).

- Denervación vesical periférica o perivesical: La transección vesical consiste en realizar la división circunferencial completa de todo el espesor de la pared vesical, justo a una altura por encima de los orificios ureterales. Hay autores como Mundy que consideran que solo es importante la parte posterior de la transección. La técnica de Ingelman-Sundberg consiste en realizar bajo anestesia local o regional una disección cervical y subtrigonal a través de una incisión vaginal en U con el fin de denervar esa zona. Generalmente tras una buena respuesta inicial, los pacientes terminan requiriendo tratamiento complementario (253).
- Enterocistoplastia de aumento: ampliamos la capacidad vesical mediante el empleo de un segmento intestinal (generalmente íleon, aunque podemos hacerla con intestino grueso o estómago).

Tras destubulizar unos 20 cm de íleon distal, se le da la forma deseada en función de la técnica escogida. Una vez reseca la vejiga (dejando solo el triángulo), se anastomosa dicho segmento a la misma, si es necesario extirpar el triángulo los uréteres se anastomosarán a la neovejiga.

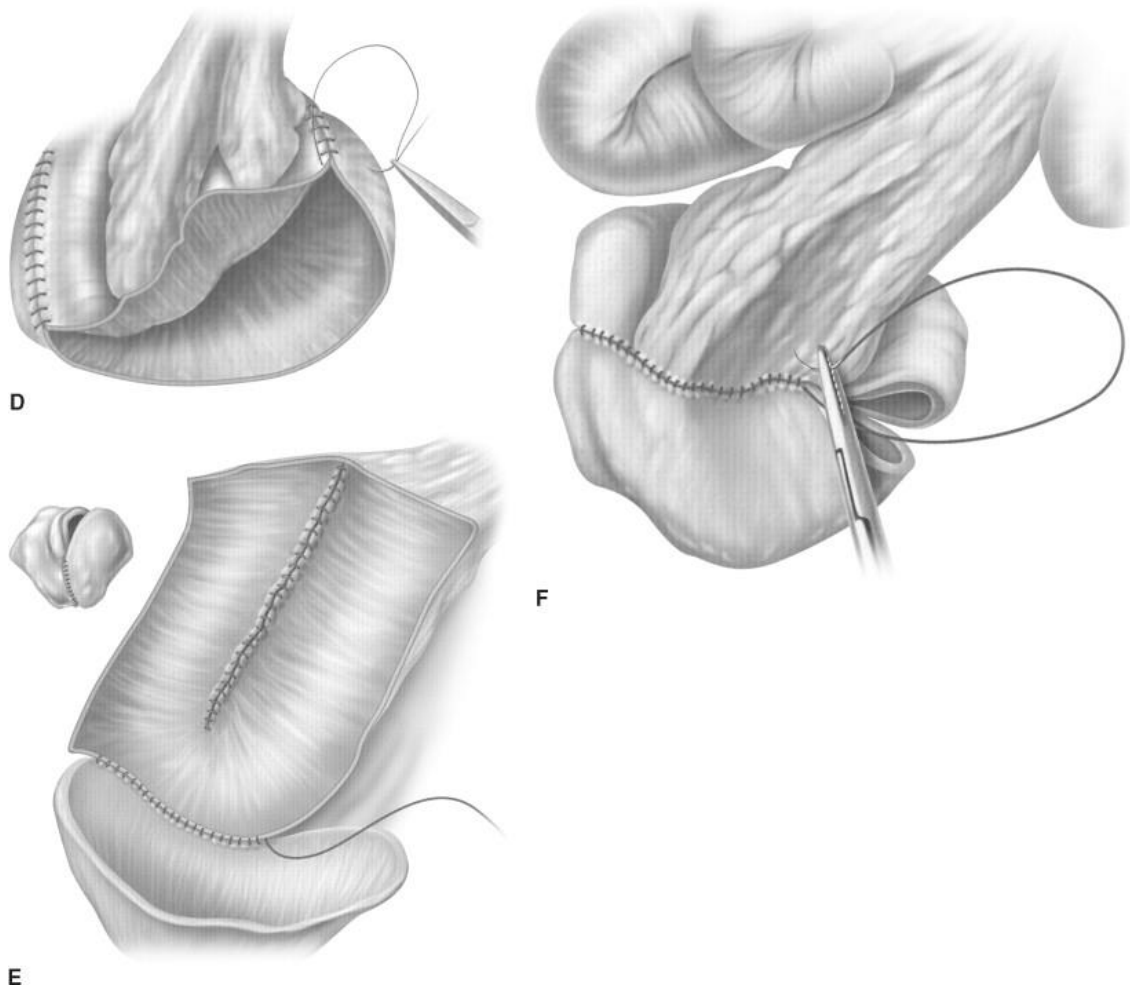


Figura 31. Enterocistoplastia de aumento (254).

Las series que comparan el éxito en función del tipo de técnica para enterocistoplastia en el tratamiento de ésta patología tienen un número escaso de casos. Con un periodo de seguimiento de mas de 6 años, poco mas de la mitad de las pacientes están continentas y satisfechas (53%). Aproximadamente un cuarto tienen perdidas ocasionales (25%) y en el 18% de las pacientes persiste la sintomatología (255). Parece ser que los resultados son mejores en pacientes con un origen neurogénico del problema (buenos resultados en torno al 90%) que en pacientes con un detrusor hiperactivo de origen idiopático (resultados satisfactorios en 58% de los casos).

Lo que pretendemos es crear un compartimento a bajas presiones para compensar el aumento de presión generado por el detrusor (256) y así evitar el daño en el tracto urinario superior (ocurre a presiones mayores de 45 cm H₂O). Es normal que el paciente necesite cateterismos intermitentes para

facilitar el vaciado vesical, otras complicaciones añadidas son la incontinencia sobre todo nocturna, estenosis ureterales en la neovejiga, etc... (257, 258) (259). En la siguiente tabla se muestran las complicaciones a corto y medio plazo. Es una revisión de 267 casos a 5-17 años (61 casos de pacientes con incontinencia de urgencia con origen no neurogénico) (256):

Complicaciones a corto plazo	%
Obstrucción intestinal	2
Infección	1,5
Tromboembolismo	1
Sangrado	0,75
Fístula	0,4

Complicaciones a largo plazo	%
Cateterismos intermitentes	38
Infección urinaria	70 % asintomática; 20% sintomáticas
Calculos	13
Problemas metabólicos	16
Deterioro de la función renal	2
Perforación vesical	0,75
Cambios del hábito intestinal	25

Tabla 9. Complicaciones a corto y medio plazo de la enterocistoplastia de aumento (256).

- Miotomía del detrusor: extirpamos aproximadamente el 25% del detrusor a nivel de la cúpula vesical con el objeto de provocar una hernia de la mucosa vesical, ampliando la capacidad vesical mediante la creación de un divertículo iatrogénico (86). Inicialmente descrito como técnica de ampliación vesical en niños (260), en adultos ha demostrado malos resultados a largo plazo, produciendo altos índices de fibrosis y pseudodivertículos. Es una técnica muy poco empleada actualmente (261, 262).

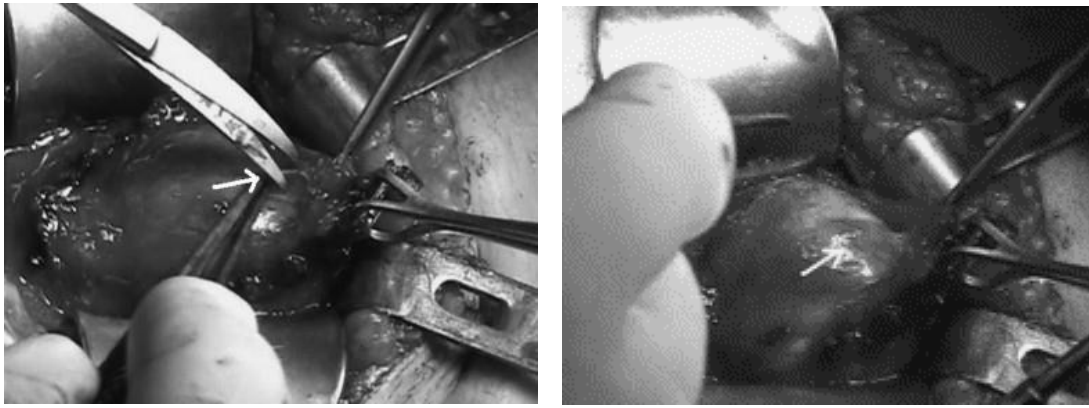


Figura 32 (izquierda). Miomectomia; se separa la adventicia de la pared vesical (flecha).

Figura 33 (derecha). Miomectomia; extirpación del musculo detrusor hasta poner de manifiesto la mucosa (flecha).

(263).

- Técnicas de descompresión quirúrgica del nervio pudendo: hay varias técnicas descritas; liberación transperineal (264), liberación transglútea (265). Una de las más usadas es la desarrollada por el Dr. Baurant, que consiste en el acceso al nervio pudendo por vía isquiorrectal o transvaginal, exponiendo la cara medial de cada lado de la pelvis tras rechazar el recto y el elevador del ano, siendo el objetivo la descompresión de lugares comprometidos; no se disecciona el nervio (266). Actualmente se están implantando técnicas laparoscópicas de descompresión con buenos resultados (267). En general los resultados publicados con las técnicas anteriores son bastante buenos, reportando desaparición del dolor en el 60-70 % de las ocasiones y con mejoría en el 20 % de los casos.

2. TOXINA BOTULÍNICA

2.1. Descripción

La toxina botulínica es una proteína tridimensional de gran tamaño (268, 269), producida por una bacteria gram-positiva anaerobia, el *Clostridium botulinum*, que en realidad produce 7 tipos diferentes de neurotoxinas (A,B,C1,D,E,F,G) (270, 271). Los tipos A, B, E, y F pueden encontrarse en la comida (272).

Mecanismo de acción y farmacocinética:

La unión a la terminación colinérgica neuromuscular se lleva a cabo por el terminal carboxilo de la cadena pesada. Una vez unida, la molécula sufre un proceso de endocitosis y se introduce en el citoplasma celular (273). Para que se produzca una apropiada liberación de los neurotransmisores que contienen las vesículas presinápticas es necesaria una adecuada interacción entre estas y la membrana neural a través del complejo proteico SNARE, que está formado por 3 proteínas: Sinaptobrevina (VAMP), Sintaxina y SNAP-25 (274).

Las proteínas SNARE forman un complejo que facilita que se produzca la fusión entre la membrana neural y las vesículas, de forma que puedan liberar los neurotransmisores para que así se unan al receptor.

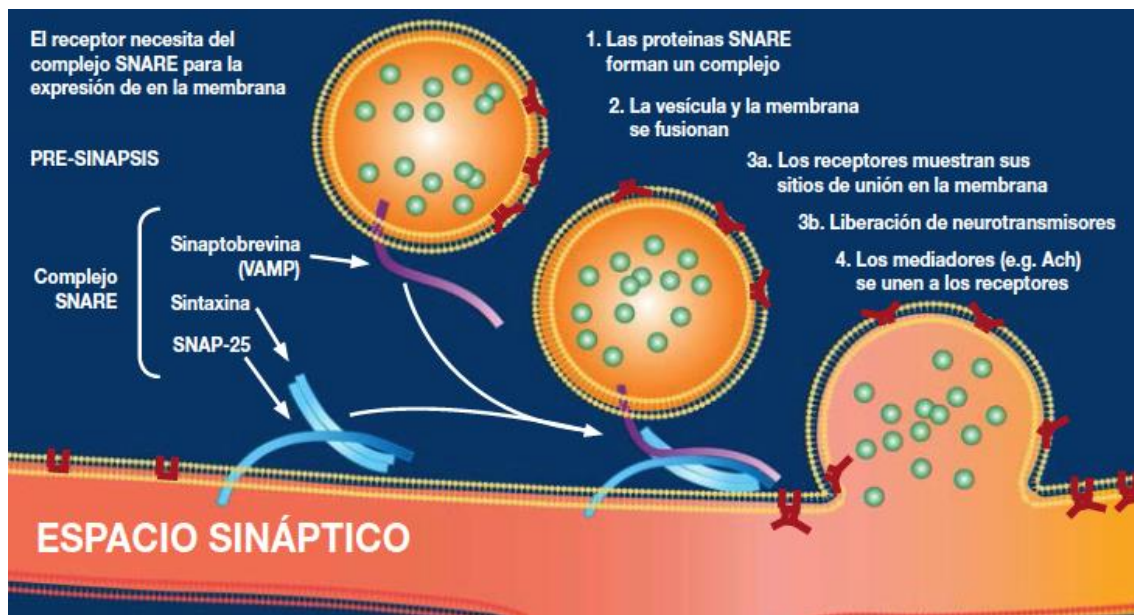


Figura 34. Liberación de neurotransmisores, mediante interacción de las vesículas sinápticas con las membranas de las terminaciones nerviosas (274, 275).

La molécula de la toxina está formada por dos cadenas proteicas unidas por un puente bisulfuro; una pesada de 100 kD y otra de 50 kD (esta última es la que tiene el verdadero componente neurotóxico). La toxina botulínica ejerce un efecto inhibitorio en la liberación de los neurotransmisores excitadores contenidos en las vesículas neuronales y sobre la expresión de otras proteínas dependiente del complejo SNARE en el urotelio y submucosa, que tienen importancia en la mediación de reflejos y medulares responsables en la hiperactividad del detrusor. La toxina se une al receptor a nivel de la sinapsis,

penetrando en la vesícula por endocitosis. Dentro del citoplasma los puentes bisulfuro son disueltos y la cadena más ligera evita la liberación de las vesículas de acetilcolina, mediante la escisión de las proteínas específicas del complejo SNARE. Al no poder formarse el complejo SNARE no se produce la liberación del neurotransmisor. Si las cadenas no están unidas al entrar en el organismo no se producirá el efecto tóxico de la toxina (276, 277).

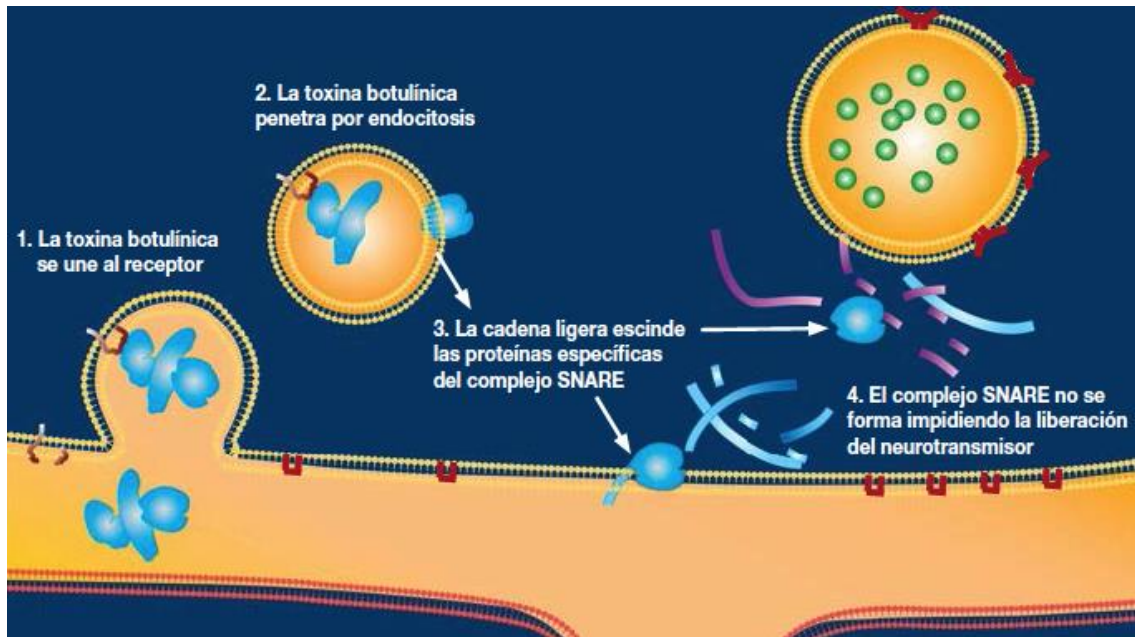


Figura 35. Inhibición de la interacción de las vesículas sinápticas con la membrana nerviosa (mecanismo de acción de la toxina botulínica) (274, 275).

La toxina botulínica se une solo a las neuronas, pudiendo inhibir la liberación del neurotransmisor en prácticamente cualquier tipo de neurona, inhibiendo la liberación de acetilcolina en el terminal presináptico (278).

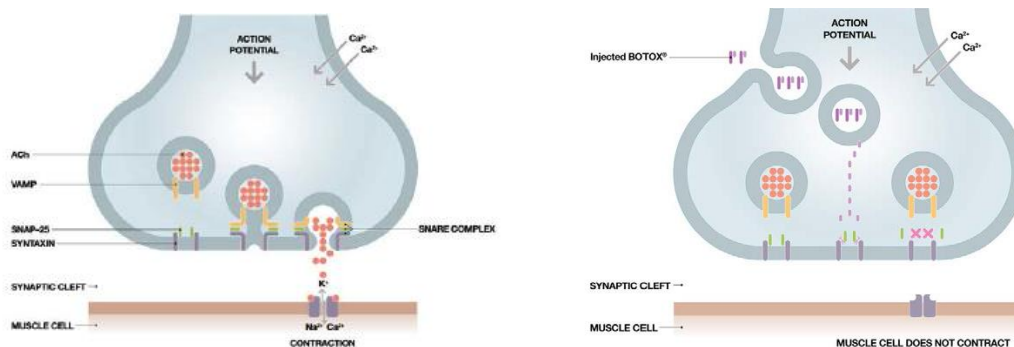


Figura 36. Liberación normal de ACh; la acción de la ACh en la placa motora provoca contracción muscular.

Figura 37. La toxina botulínica inhibe la liberación de ACh; al inhibir la liberación de ACh, inhibe la contracción muscular (274, 275).

La inhibición en la liberación de la acetilcolina hace que temporalmente se pierda la capacidad de contracción muscular, mediante un proceso químico. El organismo comienza pasados pocos días de éste proceso, a generar nuevas terminaciones nerviosas que terminan formando nuevas placas neuromusculares. Con ello se recupera la función contráctil del músculo y la reaparición de la clínica.

La parálisis inducida por la toxina comienza a aparecer a partir de las 48 o 72 horas, siendo su efecto máximo a las 5 o 6 semanas de la inyección. La regeneración de las placas neuromusculares es un proceso mucho mas largo y progresivo, durando unos 3 a 6 meses (273).

A nivel sensorial la toxina botulínica inhibe la liberación de neurotransmisores y las señales aferentes a la médula espinal. De esta forma, se piensa que puede evitar la sensibilización periférica y central que está asociada a procesos dolorosos, ya que los nervios sensoriales pueden contener uno o mas neurotransmisores (279).

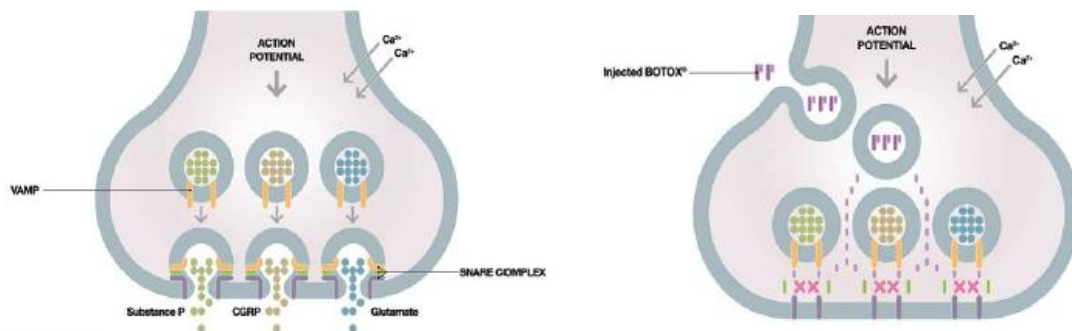


Figura 38. Liberación normal de neurotransmisores sensoriales; al estimular las vías aferentes se produce una sensibilización periférica y central.

Figura 39. La toxina botulínica inhibe la liberación de neurotransmisores sensoriales; de esta manera se cree que se puede reducir la señal aferente hacia la médula espinal (275, 279).

A nivel vesical tiene un doble efecto; motor y sensorial. Actúa a nivel de la vía eferente y aferente, provocando la relajación del músculo detrusor y la disminución de la sensación de urgencia (277, 280):

- Vía eferente: bloquea la liberación periférica del neurotransmisor presináptico en las terminaciones nerviosas colinérgicas. Con ello inhibe la contracción muscular y disminuye la actividad parasimpática (relajación del músculo detrusor).
- Vía aferente: bloquea la liberación de neurotransmisores y modula la expresión de receptores relacionados con la vía sensitiva aferente. Produce la inhibición sobre noradrenalina, dopamina, serotonina y GABA. Por lo tanto mantiene la actividad simpática durante el llenado vesical (disminuye la sensación de urgencia).

Una vez inyectada la absorción es rápida, uniéndose al músculo donde se ha aplicado y provocando la relajación del mismo de una forma paulatina. No forma metabolitos y lo poco que se pueda absorber en sangre es rápidamente excretado por la orina en 24 horas sin atravesar la barrera hematoencefálica.

2.2. Historia

El botulismo como enfermedad está presente desde los inicios de la humanidad. Cuando el ser humano comenzó a almacenar alimentos bajo determinadas circunstancias higiénico-alimentarias (ahumado, salado y secado), se desarrolló el ambiente propicio para la aparición del *Clostridium Botulinum*. Algo parecido al botulismo ya es descrito por griegos y egipcios, sospechándose que el emperador bizantino Leo IV (886-911 DC) falleció a causa de la ingesta de “salchicha de sangre” (281). No será hasta finales del siglo XVIII cuando encontremos las primeras noticias sobre la intoxicación por toxina botulínica en Württemberg, documentándose la muerte de numerosas personas en Europa debido a la enfermedad del botulismo.

La Guerra Napoleónica (1785-1813) llevó a una gran depresión económica en todo el continente; el aumento de los índices de pobreza y la falta de medidas higiénico – sanitarias unidas a la falta de controles sobre la producción de comida elevaron la mortalidad de la población.

En 1793, en una pequeña ciudad de Wüttermberg, 13 personas se intoxicaron, muriendo 6 de ellas. Aunque en un primer momento una intoxicación por atropina fue señalada como causa de la parálisis, posteriormente se especuló que ésta debía estar conectada con el consumo de carne, especialmente con un plato rural llamado “Saumagen” o “Blunzen”, tripas del cerdo rellenas de carne, grasa, sangre, hierbas, y cereales, todo ello ahumado y después cocido (282).

El Gobierno de Stuttgart en 1802 consideró el envenenamiento por el consumo de salchichas ahumadas como una de las enfermedades con mas alta mortalidad. El asunto posteriormente fue estudiado por el Departamento de Asuntos Internos del Reino de Württemberg, en 1811, y se asoció dicho envenenamiento con el “ácido prúsico”, agente tóxico presente en las salchichas; asimismo. Wilhelm Gottfried von Ploucquet (1744-1814) Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tübingen sospechaba que el agente era transmitido por los animales, teniendo el “veneno” un posible origen orgánico. Posteriormente, el Profesor Johann Heinrich Ferdinand Autenrieth (1772-1835), miembro de esa misma institución, elaboró una lista de síntomas asociados al “envenenamiento por salchicha” como los problemas gastrointestinales, visión doble o midriasis, tras la observación de varios informes de muerte en casos de intoxicación alimentaria, así como de las autopsias practicadas por J.G. Steinbuch (1770-1818). El Profesor Autenrieth culpó a las amas de casa de no hervir suficientemente las salchichas para evitar la intoxicación (282-285).

A pesar de conocerse su existencia, será el médico y poeta germano, el Dr. Justinus Kerner (1786-1862), pupilo del Profesor Autenrieth, quien caracterice la enfermedad, publicando en 1817 y 1820, 76 casos de estudio de intoxicación alimentaria por el consumo de salchichas describiendo clínicamente lo que se identificó posteriormente con el botulismo, para finalmente en 1822 producir una monografía (titulada “Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zu den in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes”) (282) Sobre “el veneno de la salchicha” o “ácido graso”, basada en 155 casos y en los experimentos realizados sobre animales y sobre sí mismo, lo que le valió el apodo de Würst Kerner (würst en alemán, significa salchicha). En estos experimentos, Kerner

administró toxina botulínica extraída de las salchichas en pájaros, gatos, conejos, ranas, langostas y caracoles, entre otros animales, observando en algunos de estos que los síntomas (vómitos, midriasis, ptosis, disfagia y finalmente fallo respiratorio), eran muy similares a los que había observado en los humanos. Además, estudió los ingredientes de distintas salchichas, determinando finalmente que la sal y la grasa eran los presentes en todos los casos de intoxicación alimentaria, concluyendo que debido a que la sal era considerada neutra, debía ser el cambio que experimentaba la toxina en la grasa lo que causaba el envenenamiento. Al igual que sus predecesores, llegó a la conclusión que posiblemente sería un “veneno” transmitido por los animales. El Profesor Kerner dedujo que la toxina interrumpía la transmisión nerviosa de los sistemas nerviosos autónomo y periférico, sin que se viesen afectados el sistema nervioso sensitivo ni el cerebro, y que la causa de la muerte por su ingesta se debía principalmente a fallos respiratorios y cardíacos. Además, estableció los síntomas del botulismo: vómitos, alteraciones intestinales, midriasis, ptosis, disfagia, boca seca, reducciones de secreciones nasales, bucales o el sudor, atonía intestinal y urinaria, parálisis faríngea y de los músculos respiratorios, o cansancio generalizado (286).



Figura 40. Justinius Kerner (Pintura al oleo de Alexander Bruckmann, 1844).

Además de determinar los síntomas, como consecuencia de sus observaciones dedujo ciertas hipótesis sobre la toxina botulínica. Estableció que la toxina se desarrollaba en salchichas en mal estado bajo condiciones anaeróbicas, que era una sustancia biológica

de gran potencia, pudiendo ser letal incluso en pequeñas dosis y que la toxina actúa sobre el sistema nervioso autónomo y motor. (282) .El Profesor Kerner llega a proponer usos terapéuticos para disminuir o bloquear la hiperactividad e hiperexcitabilidad del sistema nervioso simpático asociado con los fallos del movimiento, la hipersecreción de fluidos corporales, delirios, rabia, úlceras con origen en enfermedades malignas, tuberculosis pulmonar o fiebre amarilla. También sugirió medidas a tomar en orden a la prevención del envenenamiento por salchicha, como el hervido de las salchichas y su almacenaje en condiciones secas y aeróbicas. Curiosamente, inventó un tubo elástico para asegurar la nutrición de los pacientes evitando la bronco-aspiración (mas tarde se ha considerado como la primera aplicación documentada con éxito de un tubo gástrico). A pesar del gran papel que jugó en la conceptualización del botulismo, Kerner no fue capaz de reproducir artificialmente la toxina que causaba el “envenenamiento por salchicha”. El nombre de botulismo como lo usamos en la actualidad se adoptó en 1870, cuando el médico alemán Müller le dé el nombre “Botulismus”, uniendo las palabras latinas “botulus” (embutido o salchicha) y el sufijo “ismus” que deriva del griego “isma” o “ismos” que tiene el significado de estado, acción o enfermedad. (282-284).

Tras los descubrimientos realizados por el Dr. Kerner, será el Dr. Emile Pierre Van Ermengen (1851-1922), Profesor en la Universidad de Gante y formado por Robert Koch (1843-1910), quien da el siguiente paso en la caracterización de la toxina botulínica al relacionar el botulismo con una bacteria existente en la carne de cerdo cruda debido al análisis de los tejidos de los fallecidos por su ingesta en la ceremonia de un funeral celebrado en la ciudad belga de Ellezelles (1895) (287). El Dr. Van Ermengem aislará esta bacteria dándole el nombre de “Bacillus Botulinus”, que pasará a ser llamada “Clostridium Botulinum” años después (288).

Como resultado de los trabajos del Profesor Kerner y el Dr. Van Ermengem, se creía que únicamente la carne o el pescado contenían la toxina botulínica, idea que se verá rechazada cuando en 1904 hubo otro caso de intoxicación por la ingesta de alubias blancas en lata en Darmstadt (Alemania); 21 personas desarrollaron la enfermedad, muriendo finalmente 11. La bacteria contenida en las alubias, aislada anteriormente, será analizada en el Instituto Real de Enfermedades Infecciosas de Berlín por J. Leuchs en 1910, poniendo de manifiesto que las toxinas de las alubias eran distintas serológicamente a las aisladas con anterioridad, descubriendo en este momento, los dos tipos de Bacillus Botulinus; aunque no será hasta 1919 cuando Georgina Burke (Universidad de Standford)

las de su nomenclatura actual de tipo A y B (282), quedando ya asociados el botulismo con el bacilo que la provoca.

Durante la Segunda Guerra Mundial (1939-1945) y como consecuencia de la necesidad de crear armas biológicas, se siguió avanzando en el estudio de la toxina botulínica. La Oficina de Operaciones Estratégicas de los Estados Unidos quiso emplearla en cantidades adecuadas para causar la muerte, en unas cápsulas de gelatina que debían ser suministradas en la comida y/o bebida por prostitutas chinas para asesinar a los altos mandos japoneses. Antes de ejecutar dicho plan, las cápsulas fueron probadas en monos, los cuales, sobrevivieron, abandonándose así el pretendido uso de la toxina botulínica como arma biológica. Además de este motivo, y a pesar de que la toxina botulínica es considerada como uno de los venenos mas potentes conocidos, su efecto puede ser anulado fácilmente simplemente mediante protocolos de limpieza de agua, o con otros antibióticos, además de no poderse transmitir de una persona a otra, y que, en esos momentos ya se empleaban otras enfermedades más efectivas, como el ántrax, la viruela u otras infecciones virales, como armas biológicas (283, 289, 290).

La Academia de las Ciencias Estadounidense creó el laboratorio Fort Detrick en Maryland, integrado por numerosos físicos y bacteriólogos, para el estudio de enfermedades bacterianas y toxinas que pudiesen emplearse en la guerra. Dichos investigadores obtuvieron la forma cristalina de la toxina botulínica A, método que sería empleado posteriormente por el Dr. Edward Schantz para producir la primera serie de toxina botulínica que se usó en humanos (290). A pesar de que el Presidente Nixon firmó la Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y tóxicas y sobre su destrucción (<http://www.un.org/es/disarmament/wmd/biological/index.shtml>) en 1972, y que el laboratorio de Fort Detrick fue cerrado, las investigaciones sobre el uso de la toxina botulínica con fines médicos no cesaron. El Dr. Edward Schantz, produjo en 1979 suficiente cantidad de toxina botulínica A, llamada batch 79-11, para su uso en humanos. Aunque fue aprobado por la Agencia del Alimentos y el Medicamento de los Estados Unidos (Food and Drug Administration), seguía manteniendo su toxicidad (283, 285).

Uso medico de la toxina botulínica:

Tras los experimentos iniciales en monos realizados por los Doctores Schantz y Scott durante las décadas de los 60 y 70 (290), el Dr. Alan Scott del Smith Kettlewell Eye Research Institute en San Francisco, comienza a experimentar con la inyección de

diferentes sustancias en los músculos oculares hiperactivos de los pacientes con estrabismo, con el objetivo de encontrar una alternativa al tratamiento quirúrgico (291). De las diferentes sustancias que empleó en sus estudios, fue con la toxina botulínica con la que obtuvo los mejores resultados, por ello obtiene el permiso de la FDA para dirigir un estudio piloto en el tratamiento del estrabismo con la misma (292). Finalmente la FDA, permite su uso en humanos con dicho fin.

Son los neurólogos los que comienzan a usarla con éxito para el bloqueo de las contracciones musculares involuntarias en diferentes localizaciones. En 1989 la FDA aprueba su uso en el tratamiento del Espasmo hemifacial, estrabismo y el blefaespasmo. Hoy en día es usado para el tratamiento de múltiples patologías como las tortícolis, distonias, espasticidad, migrañas, alteraciones en la fonación, etc... (293-295).

El uso en el campo de la dermatología fue de forma accidental; en 1987 la oftalmóloga canadiense Jean Carruthers vio que tras administrar la toxina en un paciente con blefarospasmo tenía un efecto corrector en las líneas de expresión. Tras contar su descubrimiento a su marido Alastair, que era dermatólogo, comenzaron a usar la toxina con fines cosméticos, publicando sus resultados en 1996 (296).

Utilización de la toxina por parte de la industria farmacéutica:

En 1991 varios lotes de Toxina botulínica tipo A y todos los hallazgos de investigación fueron comprados por Allergan Inc., Irvine, CA 92623-9534, que le dieron a la sustancia el nombre de Botox ® (290). En 1993 una formulación algo diferente de toxina es lanzada al mercado por la compañía británica Porton Products Ltd, con el nombre de Dysport ® (Ipsen Inc., Rockford, IL 61125-1266.).

Hoy en día hay una varios productos que contienen la toxina botulínica en el mercado, con mas de 100 indicaciones para su uso médico (285).

Uso de la toxina botulínica en Urología:

El primer uso en urología fue descrito por los doctores Sidi, Dykstra y Gonzalez en pacientes con disinergia esfinteriana (297, 298). Posteriormente la neurofisióloga suiza Brigitte Schurch en 1990 documenta su uso en pacientes con disinergia esfinteriana, y en 1999 reportó los primeros resultados de pacientes con hiperactividad del detrusor en lesionados medulares (298, 299).



Figura 41. Brigitte Schurch (<http://www.ics.org/contact/595>).

Su uso para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor de forma segura y efectiva se documenta con el trabajo de Reitz y colaboradores (300). De la misma manera se ha documentado su utilidad en casos de detrusor hipoactivo (301), incontinencia urinaria de urgencia (302), disinergia esfinteriana (303), Cistitis intersticial y dolor pélvico crónico (304). Múltiples trabajos han documentado la necesidad de reinyecciones para prolongar su efecto (305, 306).

Historia de la toxina botulínica en España:

En el año 1989 Allergan adquiere Oculinum y propone el nombre comercial de Botox para los preparados de toxina botulínica. En 1993 es aprobado su uso para el alivio sintomático del blefarospasmo, espasmo hemifacial y distonía cervical, un año más tarde se aprueba su uso en el caso de distonías focales asociadas. Su uso para el tratamiento de la espasticidad focal asociada al pie equino en niños con parálisis cerebral infantil y el tratamiento de la espasticidad postictus de mano y muñeca en adultos es aprobado en los años 1998 y 2001 respectivamente. En el año 2004 se admite para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria y el Vistabel con finalidades cosméticas, posteriormente se aprobará su uso para la profilaxis de la cefalea en adultos con migraña crónica (307).

En España la primera publicación viene de mano de los Dres. Chavarria y Conejero, que hicieron una revisión de la evidencia publicada hasta entonces sobre la toxina botulínica en urología (308). Se comienza a usar en muchos centros con las diversas indicaciones, en ocasiones como medicación de uso compasivo, sin técnica homogénea y por ello con resultados desiguales. En 2006 se formó un grupo de expertos (GETBU: Grupo de Expertos en Toxina Botulínica en Urología) para consensuar la primera Guía Clínica Española de uso de toxina botulínica en vejiga hiperactiva, presentando un documento de consenso en septiembre de 2008 por los doctores Aralandis

y Jimenez. No sera hasta el año 2012 cuando se aprueba su uso para el tratamiento de la incontinencia urinaria por hiperactividad neurogénica del detrusor y en pacientes que no responden al tratamiento con anticolinérgicos, su aprobación para la incontinencia urinaria de origen idiopático se hara un año mas tarde. El documento de consenso ha sido actualizado por un comité de expertos en enero de 2014, sentando las bases para uso clínico en nuestro país y proponiéndola como una alternativa segura y eficaz para tratar la vejiga hiperactiva refractaria a fármacos (309).

2.3.Tratamiento con toxina botulínica

2.3.1.Indicaciones

Desde un punto de vista urológico esta aceptada para el tratamiento de disfunciones vesicales en dos circunstancias (307):

- Vejiga hiperactiva idiopática con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia y frecuencia en pacientes adultos que no han responden adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos anticolinérgicos
- Incontinencia urinaria en adultos con hiperactividad neurogénica del detrusor debida a vejiga neurógena por lesión medular subcervical estable o esclerosis múltiple

En el documento de recomendaciones para el uso de onabotulinumtoxina en vejiga hiperactiva del GETBU recomiendan individualizar el uso de las diferentes alternativas terapéuticas tras una adecuada información al paciente (310). A las indicaciones anteriormente descritas añaden el Síndrome de vejiga hiperactiva (en ficha técnica sólo se incluye indicación para vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria de urgencia), la hiperactividad del detrusor neurógena (en ficha técnica sólo se incluye lesión medular subcervical y esclerosis múltiple) o idiopática. Además establecen otras recomendaciones:

- En los pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor, la enfermedad neurológica debe estar estable. Es decir, en enfermedades progresivas o que evolucionan en brotes, como la esclerosis múltiple, se recomienda usarla cuando la enfermedad está estable y no en la fase aguda de la enfermedad.

- Usarla tras el fracaso del tratamiento conservador y médico de primera línea.
- Intolerancia o contraindicación del tratamiento médico de primera línea.
- Fracaso, rechazo o imposibilidad de otras alternativas terapéuticas no farmacológicas, como pueden ser la neuromodulación, ampliación vesical etc... Los expertos no se ponen de acuerdo acerca de que debe ser mas adecuado si la neuromodulación o la toxina botulínica, dejando a un consenso entre medico, paciente y disponibilidad de las diferentes técnicas.
- En el caso que se use para otras indicaciones distintas a las de la ficha técnica, será a criterio exclusivo del facultativo y tras obtener la autorización del paciente para tal uso.

El momento de inicio de tratamiento puede ser cuestionado e individualizado en función de cada paciente, así en un reciente trabajo publicado por Herschon y colaboradores donde se evaluaba el tratamiento de la vejiga hiperctiva de causa no neurológica con toxina botulínica (100 UI), anticolinérgicos (solifenacina 5-10 mg) y placebo se vio que la toxina conseguia una mayor reducción en los episodios de incontinencia en comparación con la solifenacina, consiguiendo una reducción del 100% de los episodios de incontinencia en un tercio de los pacinetes. El beneficio se seguía observando en aquellos pacientes que en una segunda fase del trabajo eran tratados con toxina como segundo tratamiento en las semanas 12, 18 o 24, dicha mejoría era mayor en los pacientes que habían sido tratados previamente con solifenacina o placebo. (311).

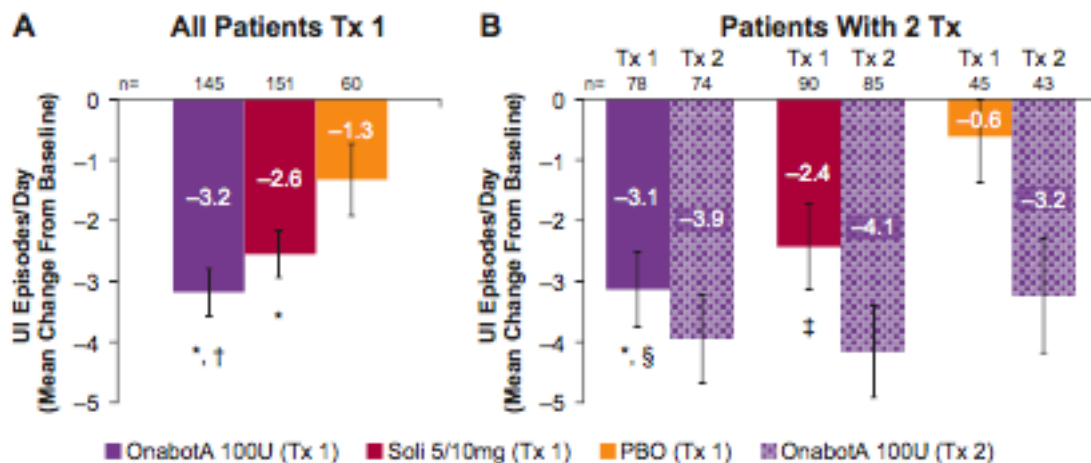


Figura 42. Reducción en el número de episodios de incontinencia/día en la semana 12. A, pacientes con un solo tratamiento y B, pacientes con dos tratamientos. No todos los pacientes que completaron el primer tratamiento recibieron un segundo tratamiento con 100 UI de toxina, los que lo hicieron se siguieron hasta la semana 12 post tratamiento.

(OnabotA, toxina botulínica tipo A; PBO, placebo; Soli, solifenacina; Tx, tratamiento; UI, incontinencia urinaria) (311).

Además del tratamiento de patologías en el ámbito de la urología, podemos usarla en multitud de situaciones que enumeramos a continuación:

Uso terapéutico (312):

- Blefarospasmo.
- Espasmo hemifacial y disfonías focales asociadas.
- Distonía cervical (tortícolis espasmódica).
- Espasticidad focal (muñeca y mano, tobillo secundaria a un ictus en ads.).
- Hiperhidrosis primaria de la axila severa y persistente que interviene en la vida cotidiana y es resistente a tratamiento tópico.
- Espasticidad del brazo y pierna en pacientes que han sufrido un ictus.
- Alivio de los síntomas en adultos que cumplen los criterios de migraña crónica (cefaleas en ≥ 15 días al mes, de los que al menos 8 días corresponden a migraña), en pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña.
- En niños y adolescentes no se ha demostrado la seguridad y eficacia cuando la edad es menor de la que se adjunta en la siguiente tabla:

• Blefarospasmo/espasmo hemifacial	12 años
• Distonía cervical	12 años
• Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica	2 años
• Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus	18 años
• Migraña crónica (MC)	18 años
• Vejiga hiperactiva (VHI) e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor (HND)	18 años
• Hiperhidrosis primaria de la axila	12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

Tabla 10. Uso terapéutico toxina botulínica (312).

Uso cosmético:

Está aceptado su uso para la mejoría temporal en el aspecto de las líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) de intensidad de moderada a grave (pacientes de mas de 65 años, cuando la severidad de estas líneas tenga un impacto psicológico importante)

En el ámbito de la Urología se ha venido utilizando en el tratamiento de diversas patologías (273):

- Disinergia vesico esfinteriana: fue el primer uso de toxina botulínica en Urología (313). Tratamos de provocar una esfinterotomía reversible, con el objeto de evitar el daño del tracto urinario superior. En este tipo de pacientes además se inhibiría la liberación de noradrenalina lo que es de importancia en la fisiopatología de la disinergia vesicoesfinteriana. Se aplicarían 100-150 UI de Botox diluidas en 3-4 ml en el esfínter externo a las 12, 3,6, y 9 horas.

En este tipo de pacientes la solución definitiva vendría con una esfinterotomía quirúrgica, no siendo los resultados siempre satisfactorios (314). No obstante puede ser una opción para casos de lesión medular incompleta, donde se espera una recuperación funcional del paciente, ya que hay varios trabajos que podrían demostrar buenos resultados (303, 315). Podríamos aplicarla también en pacientes con esclerosis múltiple que padezcan disinergia vesico esfinteriana. Teniendo en cuenta que el efecto a largo plazo puede fallar debido a un menor efecto de la toxina pasado un tiempo (316).

- Patología prostática: se ha usado para el dolor prostático crónico o prostatodinia con dosis de 200 UI en el esfínter externo, con mejoría en un numero de casos importante (317). Siendo necesarios mas trabajos para recomendarla en estos pacientes.

Se sospecha que la hiperplasia benigna de próstata es causada por un crecimiento de la glándula y la contracción del músculo liso estromal. La toxina actuaría bloqueando los neurotransmisores de acetilcolina, noradrenalina y péptidos neurosensitivos. Se ha llegado a ver una disminución del tamaño de la glándula, secundaria a la apoptosis celular. La dosis recomendada está entre 100 a 200 UI de Botox (en función del tamaño glandular) disueltas en 4 cc de solución

salina, inyectadas en 2-6 aplicaciones dentro de la glándula de forma transperineal, transuretral o transrectal. Son varios los trabajos que nos aportan experiencia en el tratamiento de ésta patología, pudiendo ser una alternativa al tratamiento desobstructivo quirúrgico en pacientes seleccionados (318, 319). Silva y colaboradores han descrito el uso de toxina botulínica en pacientes añosos con retención urinaria y buenos resultados tras su administración, llegando a evitar la intervención quirúrgica en pacientes que son malos candidatos a la misma en cerca de dos tercios de los casos presentados. Dichos autores han evidenciado tanto reducción del volumen prostático como mejoría sintomática (320, 321).

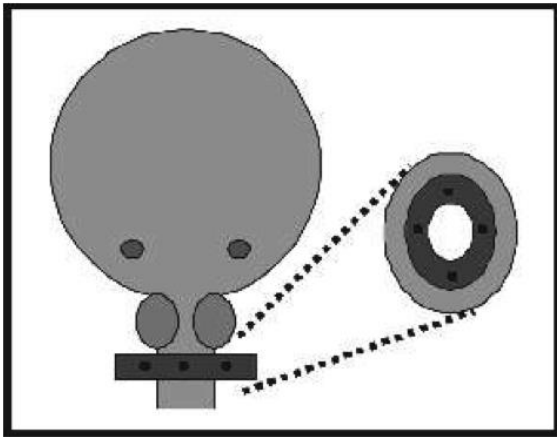


Figura 43. Aplicación en esfínter estriado. (273).

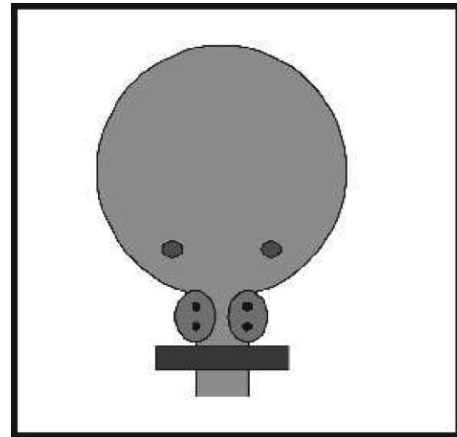


Figura 44. Aplicación en próstata

- Vejiga arrefléxica: a pesar de la falta de estudios randomizados y comparativos, se ha demostrado su efectividad tras su aplicación en pacientes con dificultad para vaciar su vejiga secundaria a vejigas arrefléxicas. La dosis empleada es diferente en función del autor, oscilando entre 50 y 100 UI (301, 322).
- Cistitis intersticial y dolor pélvico crónico: el síndrome de dolor vesical es definido como la sensación desagradable percibida con el llenado vesical y acompañado al menos por otro síntoma del tracto urinario inferior ya sea diurno o nocturno, como puede ser el aumento de la frecuencia miccional y en ausencia de infección u otra causa identificable. Se recomienda aceptar un rango de 3 a 6 meses para establecer el diagnóstico e iniciar medidas terapéuticas (323) el uso de la toxina botulínica en esta patología se reserva para casos en los que no han dado

resultados otras terapias. Según la guía de la Asociación Europea de Urología el tratamiento del dolor pélvico crónico se debe iniciar con medidas higienicodietéticas y tratamiento oral, en un segundo escalón tendríamos la instilaciones vesicales y un tercer escalón se encontraría el tratamiento con toxina botulínica o la neuromodulación sacra (324). Se Apoya su uso en los resultados obtenidos en ensayo clínico por Smith, Giannantoni y colaboradores (304) con buenos resultados a medio plazo tras tratamiento con toxina de pacientes con dolor pélvico crónico (325, 326). Se han documentado también buenos resultados al comparar la hidrodistensión sola frente a inyección de toxina seguida de hidrodistensión (327).

No se tiene claro el motivo por el que es efectiva en el control de los síntomas. Se piensa que puede ser por varios factores, ya que el efecto anticolinérgico no tiene nada que ver en la mitigación del dolor (328):

- Acción directa o indirecta sobre el capsasin.
- Inhibición de las terminaciones nerviosas de las fibras C (involucradas en fenómenos dolorosos).
- Inhibición de sustancias inflamatorias como el factor de crecimiento neuronal
- La inhibición de norepinefrina puede provocar la disminución de la vasodilatación neurogénica y con ello el dolor vesical.

La dosis habitual consiste en la aplicación de 20 pinchazos de 1 ml de toxina botulínica. La dilución es de 200 UI diluidas en 20 ml, aunque la dosis y dilución pueden ser variables en función de los diferentes trabajos, oscilando entre 100 y 200 UI, así Pinto y colaboradores inyectan 100 UI únicamente en el triángulo (329) y otros como Kuo o Gianantoni inyectan entre 100 y 200 UI entre triángulo y detrusor (325, 330). El tratamiento es muy similar al empleado por muchos autores en el tratamiento de la cistitis rídica, considerada muy similar a la cistitis intersticial desde un punto de vista fisiopatológico. Como ya hemos comentado, se cree que su uso asociado a la hidrodistensión vesical obtiene una mejoría de los síntomas mayor que si se aplicase la toxina de manera independiente (330, 331). El tiempo de hidrodistensión no está tampoco definido, así el grupo de Lorenzo y colaboradores mantienen el tiempo de hidrodistensión durante 8 minutos, a diferencia de otros grupos que suelen mantenerla durante 15 minutos (332). Dicho

grupo de trabajo ha publicado resultados satisfactorios con la inyección de 100 UI de toxina diluidos en 5 mL de suero fisiológico e inyectados en el trígono en 5 pinchazos de 1 mL cada uno, posteriormente realizan una hidrodistensión con suero salino al 0,9% durante 8 minutos a una presión de 80 cm de agua (esto se consigue situando el líquido de infusión a 80 cm sobre el pubis del paciente) (332).

- Hiperactividad neurógena del detrusor: son muchos los estudios randomizados, doble ciego y con placebo los que confirman el uso de la toxina en esta patología tanto en adultos como en niños (333-337). La dosis puede ser de 300 UI diluidas en 30 ml de suero, que se reparten en 30 pinchazos en el detrusor o la submucosa, siendo la recomendación de la GETBU de 200 U distribuidos en 30 mL; 30 inyecciones de 1 mL con una distancia de aproximadamente 1 cm entre ellas. Teniendo siempre en cuenta que los pacientes con esclerosis múltiple tienen mas tendencia a presentar disfunción de vaciado por hipoactividad del detrusor o disinergia.
- Vejiga hiperactiva idiopática: se suele usar, al igual que en la mayoría de patologías descritas previamente, tras el fracaso de los anticolinérgicos (338) (339). La dosis habitual suele ser de 100 a 200 UI de Botox, con una eficacia documentada muy buena que suele oscilar entre el 70-90% la duración de los efectos tiene un promedio de 9 meses (340, 341). La dosis recomendada por la GETBU es de 100 U en inyecciones de 0,5 mL (son 5 U en cada inyección) administradas en 20 inyecciones con una distancia entre ellas de 1 cm.

De forma resumida, tenemos una serie de evidencias que podrían apoyar el mecanismo de acción sensitivo y motor de la toxina botulínica tipo A (TBA) y que apoyan su uso en los pacientes con vejiga hiperactiva.

MOTOR:

- Se ha demostrado una disminución de las contracciones fásicas mediante urodinámica tras el tratamiento con TBA (300, 333, 342).
- Los pacientes tratados con TBA han demostrado un aumento de $\geq 25\%$ en la capacidad cistométrica máxima (343).
- Mejora de la continencia urinaria mediante la acción de la TBA en las neuronas motoras (344).
- En el tejido vesical la TBA modula la liberación de acetil colina (345).

SENSORIAL:

- Se ha demostrado una rápida reducción de la sensación de urgencia tras el tratamiento con TBA (346, 347).
- La intensidad de la sensación de urgencia se redujo en los pacientes tratados con TBA (343).
- En el tejido neural y vesical, la TBA modula la liberación de neurotransmisores sensoriales diferentes a acetilcolina (277).
- En el tejido neural y vesical, la TBA redujo los niveles de receptores sensoriales y de factor de crecimiento neural en la pared vesical (348, 349).

Re-infiltración:

Como ya comentaremos mas adelante no es aconsejable una nueva inyección de toxina botulínica antes de los 3 meses de la anterior. Debemos considerar la reinyección cuando reaparecen los síntomas en los pacientes, ya que hay cierta variabilidad (312). En el estudio EMBARK basado en 2 estudios con mas de 500 pacientes que se extendieron a 3 años (no controlado) para evaluar el tiempo de reinyección, se evaluaba el uso de 100 U de toxina para el tratamiento de vejiga hiperactiva de origen idiopático, registró un tiempo medio para el retratamiento de 6 meses (350, 351). Dichos resultados parecen confirmarse con el trabajo prospectivo de Nitti y colaboradores con una extensión a mas de tres años en el que muestran una mejoría en los síntomas de vejiga hiperactiva. La mejoría clínica se demostró en una reducción de 3.1 a 3.8 episodios de incontinencia/día, siendo en determinados subgrupos mucho mas variable (entre 2.9 y 4.5 episodios/día), además se indentificó un mejora en la calidad de vida sin reportar un mayor número de efecto adversos (352).

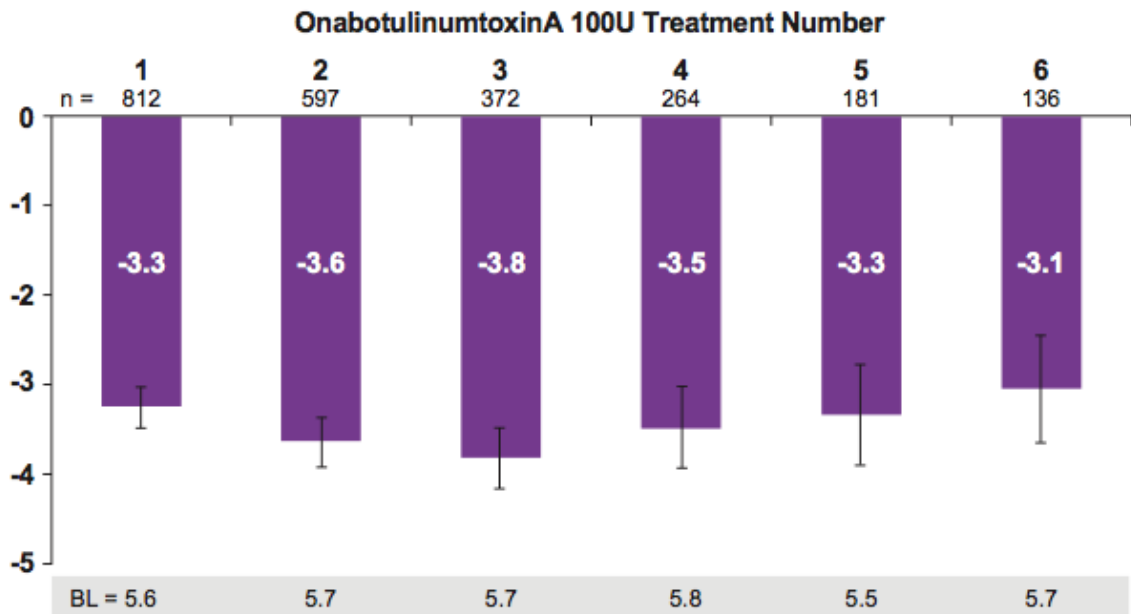


Figura 45. Reducción del número de episodios de incontinencia/día desde situación basal (BL) en la semana 12 en la población general (352).

En el estudio DIGNITY (Double-blind InvestiGation of purified Neurotoxin complex In neurogenic deTrusor overactivitY) basado en dos estudios fase III pivotaes con diferentes dosis de toxina para el tratamiento de la hiperactividad neurogenica del detrusor (200 U o 300 U), donde se evaluo el tiempo de retratamiento durante 4 años, siendo de 9 a 10,5 meses. Además, la reducción en los episodios de incontinencia, los cambios favorables en la calidad de vida y el perfil de seguridad se mantenia durante los tratamientos (351, 353, 354).

Algunos autores consideran que el uso repetido de la toxina en el tratamiento del dolor pélvico crónico consigue mejores resultados cuanto mayor es el número de procedimientos realizados (355, 356). Este echo podría estar justificado por la reducción progresiva de la inflamación tisular y el nivel de moléculas señalizadoras de apoptosis provocado por el tratamiento (357).

2.3.2.Efectos adversos, interacciones y contraindicaciones

No se sabe a ciencia cierta porque se producen los efectos adversos tras un tratamiento local con toxina botulínica, se cree que puede ser por la entrada en sangre de pequeñas dosis de toxina.

Se distinguen dos tipos de reacciones adversas:

- Urológicas: retención aguda de orina, incontinencia urinaria de novo, bacteriuria, disuria, polaquiuria, leucocituria, infección en las localizaciones de la inyección o de vías urinarias y hematuria. (Vademecum.es).
- Extra urológicas: debilidad generalizada, fatiga, síndrome gripe-like, dolor y/o hematoma en el lugar de la inyección, insomnio, estreñimiento, debilidad muscular, espasmo muscular, dificultad para andar, disreflexia autonómica y caída. (Vademecum.es).

Uso con precaución:

Se debe tener precaución en pacientes que sufran trastornos de la transmisión neuromuscular o enfermedades neuropáticas motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora).

Del mismo modo en pacientes con riesgo de sangrado; trastorno hemorrágico de algún tipo o si ha recibido tratamiento anticoagulante y en casos de inflamación de la mucosa vesical por el mayor riesgo de hematuria tras el procedimiento.

En varones que padecen obstrucción a la salida de la orina por cualquier causa (estenosis, hiperplasia benigna de próstata, etc.) hay que tener precaución para no aumentar el riesgo de retención aguda de orina.

En los pacientes que toman antiagregantes hay que individualizar su suspensión en función del riesgo trombótico; si hay doble antiagregación se debe intentar diferir el tratamiento con toxina botulínica o al menos mantener el ácido acetil salicílico (AAS), suspendiendo el clopidogrel 7 días antes. Si el riesgo trombótico es menor, la monoterapia de AAS se puede suspender 5 días antes y el clopidogrel 7 días antes de la inyección. La reintroducción de la inyección se podrá hacer cuando no tengamos constancia de sangrado activo. Si el paciente toma anticoagulantes se deberán suspender y hacer el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (312).

Interacciones:

Puede interactuar con el uso concomitante de aminoglucósidos, tetraciclinas, lincosaminas, polimixina, espectinomicina (estos antibióticos aumentan el efecto de la

toxina botulínica, por lo que se desaconseja su uso simultáneo si existen otras alternativas terapéuticas) y bloqueantes no despolarizantes de tipo curare. Su efecto se puede ver reducido por 4-aminoquinolinas, usadas en el tratamiento de la malaria.

Debe usarse con precaución si se da conjuntamente a relajantes musculares como la tizanidina y baclofeno (aunque no están contraindicados) (312).

Se desconoce el efecto de administrar diferentes serotipos de toxina al mismo tiempo, o con un periodo de meses de diferencia. Podría ocurrir que aumentemos la debilidad muscular antes de que se termine el efecto de la anterior, por ello deberemos evitar esta circunstancia (312).

Situaciones especiales:

- ✓ Embarazo: si bien el riesgo potencial en humanos es desconocido, en animales si se ha demostrado toxicidad reproductora. 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 (358). En cualquier caso no se recomienda su uso.
- ✓ Lactancia: se desconoce si la neurotoxina botulínica de tipo A se excreta por la leche materna. No es recomendado su uso en mujeres lactantes.
- ✓ Fertilidad: no hay datos en humanos sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres en edad fértil. En ratas hembra y macho si han demostrado reducción en la fertilidad.
- ✓ Efectos sobre la capacidad de conducir: debido al riesgo de astenia y debilidad muscular, entre otras reacciones adversas se recomienda evitar su uso al conducir vehículos o utilizar maquinaria hasta que los efectos desaparezcan.

Contraindicaciones (312):

- ❖ Hipersensibilidad ya conocida a la toxina botulínica: 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 (312).

- ❖ Miastenia grave.
- ❖ Síndrome de Eaton Lambert o esclerosis lateral amiotrófica.
- ❖ Presencia de infección en los puntos a inyectar.
- ❖ Inyección de toxina botulínica en los 3 meses previos: 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).
- ❖ Insuficiencia respiratoria o enfermedad pulmonar severa. 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.
- ❖ En el tratamiento de las disfunciones vesicales:
 - Infección de las vías urinarias en el momento del procedimiento: el grupo de expertos de la GETBU considera que la presencia de bacteriuria asintomática no supone una contraindicación para la inyección de la toxina botulínica.
 - Retención aguda de orina.
 - 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) (312).
 - Pacientes que no desean o no pueden cateterizarse después de la inyección de la toxina en caso que fuera necesario.

La toxina botulínica se disemina en el tejido una vez inyectada y el riesgo de absorción es mínimo. Se ha descrito en alguna ocasión fallecimiento del paciente por su diseminación a distancia, provocando disfagia, neumonía y/o debilidad significativa. Es importante recordar que dichos síntomas pueden aparecer desde horas a semanas después de la inyección (312). El riesgo es mayor en pacientes que pueden tener mayor comorbilidad y por ello mayor riesgo, como son los niños o los adultos tratados de

espasticidad donde las dosis empleadas son mas altas. Debemos tener también especial precaución en pacientes que tengan antecedentes de disfagia y aspiración.

La dosis y frecuencia de administración de la toxina deben ser respetadas, el exceso de ambas pueden tener como consecuencia la producción de anticuerpos, que nos deriven en un fracaso terapéutico (273). Como ya hemos comentado, se debe guardar un intervalo temporal de al menos 3 meses entre inyecciones para minimizar el riesgo de aparición de anticuerpos neutralizantes antitoxina, lo que provocaría la aparición de resistencias al tratamiento. No debemos olvidar que además los pacientes neurológicos pueden ser tratados con toxina por otros especialistas y este hecho también ha de ser tenido en cuenta cuando vamos a tratar a estos pacientes (310).

Se desconoce el efecto en pacientes con tumores vesicales, por lo que no se recomienda su uso.

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

Están descritos una serie de factores de riesgo para desarrollar efectos adversos tras tratar con toxina botulínica (359):

- Género masculino.
- Residuo postmiccional pretratamiento >100 mL.
- Dosis de OnabotulinumtoxinA >100 U.
- Comorbilidad.
- Historia de ITU de repetición.
- Pacientes de edad avanzada.

Hay identificados de igual manera factores de mala respuesta tras la inyección de la toxina (347, 360):

- Fibrosis vesical.
- Baja acomodación.
- Pdet max > 110 cm H₂O.

La necesidad de colocación de sonda o autosondaje depende de la dosis usada en los pacientes; 40 % para 300 U, 30 % para 200 U y de un 7-11 % para 100 U (361).

2.3.3. Técnica de inyección vesical

Al inicio del procedimiento debemos tener cuidado en la preparación de la solución que vamos a inyectar en los pacientes. La molécula de la toxina debe tener sus dos cadenas unidas para poder introducirse en el citoplasma de las células y la unión de ambas cadenas es muy débil, por lo tanto se pueden separar si se someten a traumatismos mínimos. Es recomendable la introducción del suero fisiológico dentro del frasco donde se encuentra la toxina con mucho cuidado (golpeando las paredes del frasco, en vez de dirigirlo directamente hacia la base del mismo), se recomienda un ángulo de 45° permitiendo que el vacío del frasco favorezca el paso del disolvente al interior. Del mismo modo no debemos agitarlo con fuerza, se debe mezclar con suavidad hasta su completa disolución. La dilución de los viales de Botox es diferente cuando su indicación es Urológica o con cualquier otro fin (312).

La OnabotulinumtoxinA sólo se debe reconstituir con solución para inyección estéril de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9%). El vial recomendado suele ser el de 100 U por la comodidad; se reconstruyen 100 U de OnabotulinumtoxinA con 10 mL de solución salina sin conservantes al 0,9%, extraemos los 10 mL del vial en una jeringa (preferiblemente de 10 mL). En el caso de necesitar 200 U, se reconstituyen dos viales de 100 U con 6 mL de suero al 0,9% cada uno, una vez mezclados se extraen 4 mL de cada vial en dos jeringas de 10 mL. Usamos una tercera jeringa para extraer los 2 mL restantes de los dos botes en la misma jeringa. Finalmente se introducen 6 mL de suero al 0,9% en cada una de las 3 jeringas para obtener los 10 mL con la dilución adecuada (312).

Cuando usemos la dosis de 100 U, debemos realizar 20 pinchazos de 0,5 mL. En caso de 200 U, realizaremos 30 pinchazos de 1 mL. Las inyecciones deben separarse de 1 cm y se inyectan con una profundidad de 2 mm dentro del músculo detrusor. La recomendación es utilizarla inmediatamente después de reconstituirla (312). La distribución del fármaco tras la inyección en la pared vesical se detecta esencialmente en el músculo detrusor, siendo la cantidad de toxina detectada por fuera del detrusor mínima posiblemente debido al uso de agujas excesivamente largas o en detrusores de menor grosor. El número de pinchazos no parece un factor determinante a la hora de ver la distribución en la zona a tratar, se ha visto una diferencia mínima cuando se usan 10 pinchazos frente a 30 al marcar con contraste el líquido inyectado (362, 363).

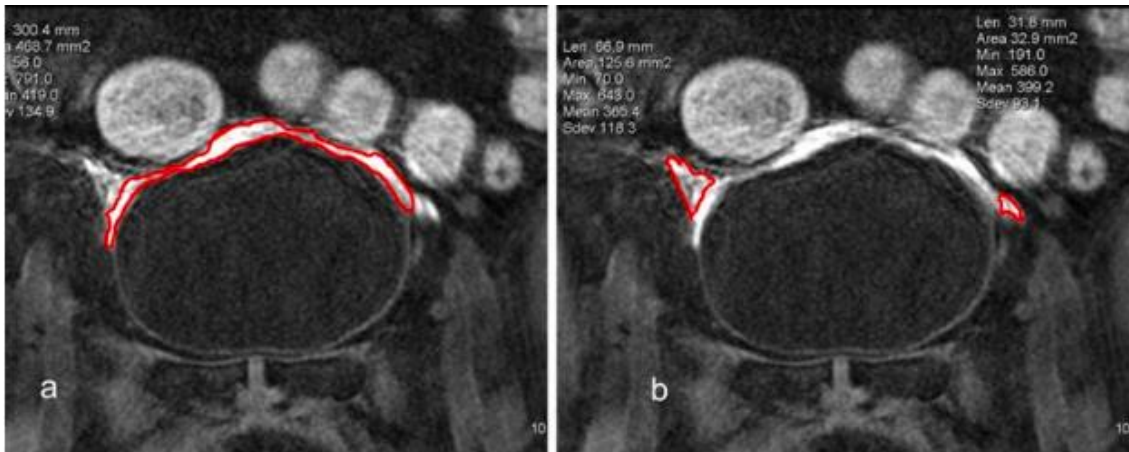


Figura 46. Corte sagital de la vejiga realizado con RMN tras marcar con contraste el líquido de inyección con la toxina (que aparece de color blanco en la imagen). La mayor parte del contraste aparece dentro del detrusor (a) y una pequeña parte por fuera del detrusor en la grasa perivesical (b) (362)

Podemos usar un cistoscopio rígido o flexible, en las mujeres es factible el uso del cistoscopio rígido, dado que su tolerancia es mejor en ellas. En varones el recomendado es el flexible. La cistoscopia se debe hacer con suero isotónico, descartando anomalías vesicales y evitando la distensión excesiva, dado que se puede adelgazar demasiado la pared vesical y con ello inyectar la toxina en una localización inadecuada.

Debemos purgar la aguja del posible aire que puede tener en su interior, la aguja habitualmente es de 4 mm con tope para que la parte punzante de la aguja no sobrepase los 5-6 mm de longitud, la rigidez y longitud de la vaina debe ser suficiente para el tipo de cistoscopio utilizado. La inyección de la toxina es en el musculo detrusor, introduciéndola unos 2 mm (o de forma submucosa según algunos autores), se debe realizar evitando el trígono y la base vesical. En cualquier caso, las inyecciones en el trígono no parece que sean mas eficaces ni que induzcan reflujo vesicoureteral. Tras el último pinchazo hay que purgar de nuevo la aguja con suero para asegurarnos que introducimos toda la toxina y no desperdiciamos nada (unos 0,4-0,8 mL).

Mostramos la distribución de los pinchazos:

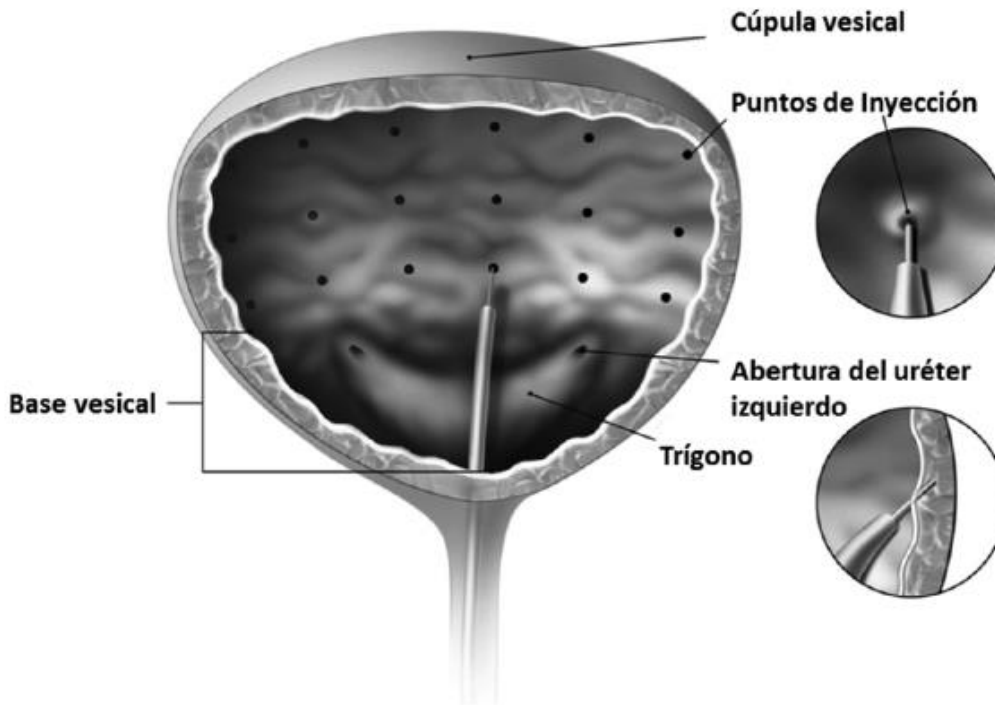


Figura 47. Técnica de inyección vesical (312).

El tipo de anestesia que podemos usar puede ser mediante un anestésico diluido (con o sin sedación), raquianestesia o anestesia general. Si lo que vamos a realizar es una instilación de anestésico local en la paciente (generalmente se emplea lidocaína al 2%), debemos introducirlo con una sonda diluido en vejiga durante unos 30 minutos previos al procedimiento. Vaciamos la vejiga y la lavaremos con una solución salina antes de realizar la inyección del anestésico. Esta vía consume menos recursos, es mas rápida y facilita la logística de las inyecciones, como inconvenientes tenemos la difícil logística en algunos centros y en los casos en los que la analgesia no es adecuada se puede producir un efecto “mal recuerdo”, convirtiéndolo en una situación incómoda para el cirujano y el paciente.

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 del procedimiento. Es recomendable efectuar la monitorización y vigilancia anestésica en estos pacientes.

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 disreflexia y sin sensibilidad dolorosa, pueden tratarse sin necesidad de procedimiento anestésico, pero siempre bajo monitorización y tratamiento precoz de las crisis de disreflexia si éstas aparecieran.

La profilaxis antibiótica será la habitual en cada centro, aunque la ficha técnica recomienda pautar antibióticos entre 1 y 3 días antes, el día del tratamiento y entre 1 y 3 días después (312).

Como ya hemos comentado, la dosis y frecuencia de administración de la toxina deben ser respetadas, el exceso de ambas pueden tener como consecuencia la producción de anticuerpos, que nos deriven en un fracaso terapéutico (273).

Las complicaciones graves secundarias a la inyección de la toxina, como la reacción anafiláctica, disfagia, etc, son muy poco frecuentes. No obstante es recomendable la realización del procedimiento (sobre todo si se va a hacer de forma ambulatoria), en lugares donde tengamos infraestructura para poder resolver todas éstas complicaciones. Además durante la inyección de la toxina o el seguimiento pueden aparecer una serie de complicaciones:

- Hematuria.
- Infecciones urinarias, sepsis.
- Episodios de retención aguda de orina; consideraremos necesaria la realización de autocateterismos si
 - RPM > 200 mL y el paciente tiene síntomas.
 - RPM >350 mL con o sin síntomas.
- Volumen residual postmiccional elevado.
- Episodios de disreflexia autonómica.
- Paresia miembros inferiores.
- Hipersensibilidad a la toxina.
- Debilidad general, etc.

En el caso que realicemos el procedimiento de forma ambulatoria es recomendable tener al paciente en observación durante 30 minutos o una hora, siendo preferible que hayan realizado al menos una micción. Se recomienda la medición del

residuo postmiccional de los pacientes en las 2 semanas posteriores al tratamiento y de forma periódica durante un máximo de 3 meses.

El comité de expertos de la GETBU proponen el siguiente 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.

Tabla 11. Seguimiento tras instilación con toxina botulínica (312).

Almacenamiento: los viales de 50 o 100 U de Botox (toxina botulínica tipo A) no reconstituidos deben conservarse en la nevera a una temperatura entre 2°C y 8°C o en el congelador a una temperatura menor o igual a 5°C. Tras la reconstitución, podremos almacenar los viales en nevera 2°C y 8°C hasta un máximo de 24 horas, si se excede dicho tiempo el producto no se puede usar. El producto no puede ser almacenado en jeringa ni se debe congelar (312).

3.Relación de segundos diagnósticos con la patología del suelo pelviano

3.1.Relación de enfermedades sistémicas con la patología del suelo pelviano

En ocasiones nos resulta complicado relacionar la patología del suelo pélvico con determinadas enfermedades sistémicas. Es la propia enfermedad la que va de la mano con los síntomas o otras veces es el propio suelo pelviano el que cambia de forma independiente según la edad, condiciones físicas, fisiológicas, patológicas, emocionales, culturales o sociales. Así la presencia de enfermedades o condiciones crónicas, tales como la diabetes, la enfermedad de Parkinson, demencia, incontinencia urinaria y cistocele, entre otros (364), pueden ser procesos que requieren un manejo y tratamientos diferentes.

El síntoma común en multitud de enfermedades reumáticas, inflamatorias crónicas y autoinmunes es el dolor, que influye de manera importante en las relaciones personales y la calidad de vida de los pacientes. El dolor se convierte en un problema social, ya que es causa de bajas laborales o incapacidad en muchos casos (364). El dolor y la sintomatología miccional que sufren los pacientes suelen cursar de forma escalonada, continua y de forma imprecisa, lo que hace difícil predecir su evolución en la mayoría de los casos (365, 366).

3.1.1 Dolor pélvico crónico

Definimos el dolor pélvico crónico como el dolor percivido en estructuras relacionadas con la pelvis tanto en hombres como en mujeres. Habitualmente se asocia a consecuencias cognitivas, de comportamiento, sexuales y emocionales y suele tener síntomas urinarios, sexuales, intestinales, pélvicos o ginecológicos asociados (367). Dentro del mismo englobaríamos el síndrome de dolor prostático, el síndrome de dolor

vesical o vejiga dolorosa, síndrome de dolor escrotal, síndrome de dolor testicular, síndrome de dolor epididimal, síndrome de dolor uretral, síndrome de dolor peneano, síndrome de dolor postvasectomía, síndrome de dolor vulvar, síndrome de dolor vestibular, síndrome de dolor asociado a endometriosis, síndrome de intestino irritable y síndrome de dolor anal entre otros.

Durante muchos años en el dolor pélvico crónico (DPC) se han estudiado los hallazgos en los órganos periféricos terminales, como son la inflamación y la infección (368). En realidad, es un estímulo periférico, como puede ser la infección, el que inicia el cuadro que se perpetua de forma automática por un fallo en el control que ejerce el sistema nervioso central, hecho que es independiente de la causa inicial que lo desencadenó. En la mayoría de los casos de DPC no se encuentran en activo ningún traumatismo tisular, inflamación o infección (369, 370). No obstante los traumatismos repetidos, infección o inflamación mantenida pueden terminar provocando un DPC y deberemos tenerlo en cuenta a la hora de investigar ésta patología (371).

En el dolor crónico la sensibilización central se ha atribuido a una función anormal de las neuronas nociceptivas/antinociceptivas a diferentes niveles del eje neuronal dejando la estructura cerebral intacta. Las áreas cerebrales involucradas dependerían del tipo de dolor crónico, pero en general se empieza a pensar que participa la corteza cingular, la orbitofrontal, la ínsula, los núcleos dorsales, representando una firma cerebral (372).

La EAU diferencia entre las condiciones o trastornos que no son síndromes de dolor, como pueden ser todos los que tengan una patología identificada; infección, neuropatía o inflamación, y los síndromes dolorosos donde el dolor es en si mismo el mecanismo principal del proceso y no tiene un sustrato patológico (373).

3.1.2 Síndrome de vejiga dolorosa (SVD) / cistopatía intersticial (CI)

El síndrome de vejiga dolorosa (SVD) anteriormente denominado cistopatía intersticial (CI) es un síndrome clínico variable en intensidad y caracterizado por frecuencia urinaria y/o dolor pélvico de etiología no establecida, en el que se excluye la infección, litiasis, cáncer o inflamación secundaria a radiación, medicación u otras causas conocidas (374, 375) considerándose un tipo especial de inflamación crónica de la pared vesical (376, 377). La Asociación Europea de Urología lo define como dolor continuo o recurrente percibido en la región vesical, acompañado por al menos otro síntoma, como puede ser el empeoramiento del dolor a la distensión vesical o el empeoramiento de la

frecuencia vesical, en ausencia de patología orgánica conocida y estando englobado dentro de los síndromes del dolor pélvico crónico (367). Tiene una incidencia y prevalencia estimadas entre el 0,06 % y el 30 % (378), afectando en el 90 % de los casos a mujeres.

Actualmente se considera que en el SVD o CI ha de haber existido una agresión inicial no identificada en la vejiga, sirviendo como punto gatillo para fenómenos inflamatorios, endocrinos o neurológicos (379). Ningún mecanismo infeccioso ha sido aún implicado. Los pacientes con SVD y los controles presentaron la misma frecuencia de ITU (380, 381). Sin embargo, las ITU y la urgencia miccional son significativamente más elevadas durante la infancia y la adolescencia en pacientes que posteriormente van a desarrollar un SVD de adultos (382). Podría quizás estar por ello más relacionado con la agresión en sí misma que con el tipo de agresión, en cualquier caso son necesarios más estudios para llegar a conclusiones más certeras.

Como en la fibromialgia, se ha estudiado la relación hormonal de la CI con el desarrollo y la exacerbación de la enfermedad. En primer lugar el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal se integra en la respuesta al estrés y los síntomas de la CI son exacerbados por el estrés (383). Cuando se busca la relación con el ritmo diurno de cortisol, a pesar de las evidencias demostradas no podemos saber si las alteraciones en el cortisol son causa o efecto de la CI (384).

Mención aparte haremos con el óxido nítrico, ya que está involucrado en varios mecanismos inmunes e inflamatorios (385). Lo encontramos implicado en la relajación del detrusor y el desarrollo de la CI (386), estando documentadas elevaciones de hasta 16 veces en pacientes con cistopatía intersticial en comparación con controles (387). Se han comunicado casos de pacientes con CI donde la L-arginina, precursora del óxido nítrico, ha resultado beneficiosa (388).

El diagnóstico en las fases iniciales de la enfermedad resulta complicado por el hecho que suele tener una clínica inicial moderada, evolucionando de forma lenta y crónica. Se ha investigado su relación fisiopatológica con las siguientes enfermedades crónicas: Lupus eritematoso sistémico, fibromialgia, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, síndrome de dolor pelviano crónico, intestino irritable, síndrome de fatiga crónica y dermatitis atópica entre otras (389).

El síndrome de vejiga dolorosa o cistopatía intersticial comparte con las anteriores enfermedades los siguientes rasgos: Anticuerpos contra la mucosa vesical, células musculares y/o componentes del tejido conectivo, infiltrado mononuclear órgano-

específico y que responden al tratamiento con esteroides e inmunosupresores. En todos los casos hay una reacción del sistema inmune o inflamatorio frente a las estructuras propias y la etiología es generalmente desconocida. En la dermatitis atópica, el estrés emocional induce el establecimiento y exacerbación de los síntomas. Se ha descrito la presencia de un autoantígeno común en pacientes con CI y pacientes diagnosticados de dermatitis atópica (390, 391). Enfermos con Síndrome de Evans (anemia hemolítica autoinmune asociada a la púrpura trombocitopénica idiopática) o enfermedad de Werlhof (392) con clínica de cistopatía intersticial, y signos de engrosamiento irregular de la pared vesical responden favorablemente al tratamiento corticoideo (393).

La CI abarca un espectro heterogéneo de trastornos, con diferentes presentaciones endoscópicas e histopatológicas, siendo la inflamación un hallazgo importante sólo en un subgrupo de pacientes (394). Se diferencian dentro de la CI, un tipo “clásico o ulcerativo”, con la clásica úlcera de Hunner, que supone aproximadamente el 5-10% de casos, y el tipo “CI no clásica o no ulcerativa”, que presenta glomerulaciones, comprendiendo el 90% de pacientes (395). Los hallazgos en la cistoscopia y en la biopsia tanto en el SVD ulcerativo como no ulcerativo consisten en defectos de la capa de glicosaminoglicanos (GAG) del urotelio. Se ha demostrado que el uronato urinario y los niveles de GAG sulfatados están incrementados en los pacientes con SVD grave (396).

El SVD ha de ser diagnosticado en base al dolor, sensación de presión o molestia asociado con la vejiga urinaria, acompañado por al menos uno de otros síntomas como aumento de frecuencia urinaria diurna y/o nocturna, con exclusión de trastornos que causan confusión como causa de los síntomas. Si están indicados, se han de realizar cistoscopia con hidrodistensión y biopsia para establecer un diagnóstico diferencial (371). El dolor vesical será el síntoma más importante, encontrándonos también con disuria (58% de casos) y dolor en diversas localizaciones: Uretral-vaginal (76%), suprapúbico (53%), en abdomen inferior (47%), en la parte baja de la espalda (35%), vaginal (51%), e inguinal (28%) entre otras. Además, hasta 71% de pacientes hombres y mujeres sexualmente activos con CI, presentan dolor en el coito (394, 397).

Dentro del SVD podríamos englobar al síndrome de dolor uretral, que se define como dolor crónico o recurrente percibido en la uretra, en ausencia de infección ni patología local diagnosticada (398). Se ha documentado eficacia en el tratamiento de éste síndrome mediante el biofeedback y entrenamiento vesical (399).

En el tratamiento del SVD empleamos tratamiento médico (analgésicos, inmunosupresores, corticosteroides,...), intravesical (anestésicos locales, ácido

hialurónico, condroitin sulfato, dimetilsulfóxido (DMSO),...), intervencionista (distensión vesical con o sin administración de drogas con iontoforesis electro-osmótica (EMDA), resección transuretral, toxina botulínica, oxígeno hiperbárico, neuromodulación,...) (373), técnicas conductuales (400), fisioterapia con biofeedback del suelo pélvico (401) y la extirpación de la vejiga cuando se produce el fallo de todas las técnicas disponibles (402).

3.1.3 Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

El LES es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se ven dañados por la adherencia de autoanticuerpos y complejos inmunitarios. En la mayoría de los pacientes hay autoanticuerpos años antes que aparezcan las primeras manifestaciones clínicas. El 90% de los pacientes son mujeres en edad reproductiva al diagnóstico, se cree que por la participación de efectos hormonales, genes del cromosoma X y diferencias epigenéticas entre géneros. De hecho hay mayor riesgo en mujeres expuestas a anticonceptivos orales con estrógenos o a sustitución hormonal. La prevalencia más alta se encuentra en mujeres de raza negra y la más baja entre los varones caucásicos (403).

El diagnóstico del LES se hace en base a las manifestaciones clínicas y la presencia de autoanticuerpos. La mayoría de los pacientes presentan exacerbaciones que se alternan con periodos de remisión relativa (la remisión completa es muy rara).

El sistema genito-urinario suele afectarse por infecciones como complicación del tratamiento inmunosupresor o como disfunción neurogénica vesical en casos de mielopatía. Además existen casos de hidronefrosis e insuficiencia renal aguda en ausencia de terapia citotóxica (la nefritis suele ser la manifestación más grave del LES), son junto con las infecciones las principales causas de mortalidad durante los primeros 10 años de evolución (403). En el LES, las lesiones en mucosas son muy frecuentes, pero inespecíficas y polimorfas (404). Se han descrito cistitis hemorrágicas como complicación de lupus eritematoso sistémico antifosfolípido positivo (405), así como cistitis lúpicas subsiguientes a un síndrome de Evans (anemia hemolítica autoinmune asociada a la púrpura trombocitopénica idiopática) (393).

No hay curación para el LES, siendo las remisiones sostenidas muy infrecuentes. El tratamiento puede incluir tratamiento sintomático con analgésicos y antipalúdicos, corticoides, citotóxicos-inmunosupresores como la ciclofosfamida o mofetilo de micofenolato, etc... El tratamiento con altas dosis de metilprednisolona de las cistitis

lúpicas produce mejoría tanto clínica como analítica, aunque recaen al reducir las dosis (406).

3.1.4 Síndrome de Sjögren (SS)

El SS es una enfermedad autoinmunitaria crónica y de avance lento que se caracteriza por una infiltración por los linfocitos de las glándulas exocrinas que termina produciendo xerostomía (sequedad de boca) y sequedad ocular. Un 33 % de los pacientes que lo padecen presentan además otro tipo de manifestaciones generales. La enfermedad puede aparecer de manera aislada (SS primario) o asociada a otras enfermedades reumáticas autoinmunes (SS secundario) (407).

La enfermedad suele afectar a mujeres de mediana edad (proporción mujer:varón de 9:1). En la mayoría de los pacientes tienen síntomas relacionados con la disminución de la función de las glándulas lagrimales y salivares, evolucionando de forma lenta y benigna.

El diagnóstico se establece por la clínica (sequedad bucal, queratoconjuntivitis...) y la reacción en el suero con los autoantígenos Ro/SS-A y La/SS-B. Cuando el diagnóstico es incierto, se puede llevar a cabo una biopsia labial (407).

Las manifestaciones extraglandulares, pueden afectar a diferentes órganos incluyendo pulmones, hígado y riñones. La CI se ha descrito en algunos pacientes afectados de la patología (408). Durante el curso del SS primario se puede presentarse una CI (409). Se ha informado de que la frecuencia de los síntomas del tracto urinario inferior en los pacientes con SS primario es superior a controles de la misma edad y sexo (61% vs. 34%, respectivamente) (410).

La CI como manifestación del SS primario ha respondido con éxito al tratamiento con ciclosporina (411).

En el síndrome de Sjögren son características la sequedad de vagina y vulva, que cursan con prurito y dispareunia. El 20-40% de pacientes presentan incapacidad de acidificar la orina, posiblemente por disfunción de la neurona distal, con aumento de la incidencia de nefrocalcinosis (404). Leppilahti considera al síndrome de Sjögren un importante factor de riesgo para la CI, encontrando en ambos susceptibilidad y mecanismos fisiopatológicos comunes (412).

El tratamiento es sintomático, mediante preparados oftálmicos y/o bucales, evitando en la medida de lo posible fármacos que empeoren la función lagrimal y salival; como son los diuréticos, antihipertensivos, anticolinérgicos o antidepresivos. En casos

mas complejos se pueden usar glucocorticoides e inmunosupresores (como la ciclofosfamida).

3.1.5 Fibromialgia (FM)

La FM se caracteriza por dolor e hipersensibilidad musculoesqueléticos, diseminados y crónicos. Esencialmente es un síndrome doloroso, pero los pacientes con FM suelen tener síntomas neuropsicológicos de fatiga, sueño no reparador, disfunción cognitiva, ansiedad y depresión. Se suele asociar frecuentemente a otros síndromes que tienen el dolor y la fatiga como síntomas habituales, como por ejemplo:

- Síndrome de fatiga crónica
- Disfunción temporomandibular
- Cefalea crónica
- Síndrome de intestino irritable
- Cistitis intersticial
- Síndrome de vejiga dolorosa
- Dolor pélvico crónico

El sistema nervioso central juega un papel importante en la prolongación del dolor y en otros síntomas centrales de la FM, así como en otras de las patologías afines a ella. La FM se asocia a importantes mermas en la función tanto física como social.

La FM es mucho más frecuente en mujeres que en hombres (proporción 9:1), siendo su incidencia independiente del nivel socioeconómico de los pacientes y oscilando entre el 2-3 % de la población general y el 5-10 % en los consultorios de medicina general. En enfermedades reumáticas, degenerativas o inflamatorias su frecuencia aumenta al 20%. (413).

En cuanto a su patogénesis, algunos autores creen que la neuritis en la diabetes mellitus puede contribuir a un mecanismo de sensibilización central que derive en una FM (414). En cualquier caso el desarrollo y la exacerbación de la enfermedad se cree que puede estar relacionado con la alteración de la secreción hipotálamo-hipófiso-adrenal y el ritmo diurno de cortisol (415, 416).

El síntoma más frecuente en los pacientes con FM es el “dolor generalizado”. Casi siempre el dolor se ubica craneal y caudal a la cintura, en ambos lados del cuerpo y abarcando generalmente el esqueleto axial (cuello, espalda o tórax). El dolor es difícil de ignorar, intenso y suele reducir la capacidad funcional. Para establecer el diagnóstico es

necesario que haya existido dolor durante la mayor parte del día, la mayoría de los días y durante al menos durante 3 meses.

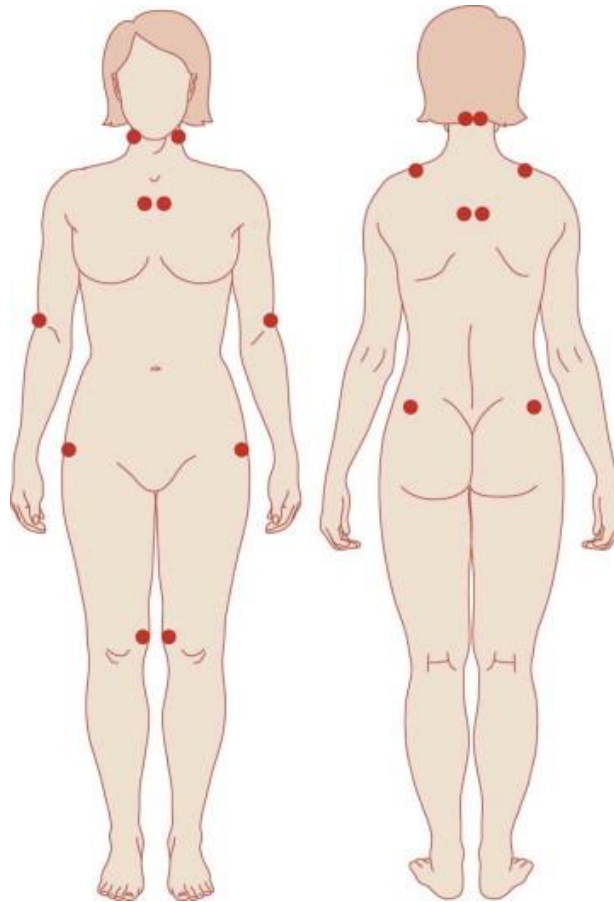


Figura 48. Valoración de los puntos dolorosos en pacientes con fibromialgia (de craneal a caudal: cara dorsal; occipucio, trapecio, supraespinoso, glúteo, trocánter mayor / cara ventral; cervical bajo, segunda costilla, epicóndilo lateral y rodillas) (417).

El dolor clínico se acompaña de una mayor sensibilidad dolorosa (se puede evaluar mediante la exploración de puntos dolorosos). La hipersensibilidad también se puede poner de manifiesto mediante la estimulación de otros estímulos, como pueden ser el frío, el calor,... Los pacientes afectados de esta patología a menudo poseen generadores de dolor periférico que son desencadenantes de dolor mas generalizado, hecho que se atribuye a factores asociado al sistema nervioso central.

El tratamiento se centra en medidas para mejorar la calidad de vida, en principio haciendo comprender a los pacientes los síntomas que influyen en su calidad de vida, desanimando conductas de enfermedad por un lado y por el otro acondicionamiento físico, yoga, Tai Chi... Esto mejora la calidad de vida de los pacientes y reduce su

hipersensibilidad. En la misma línea son útiles las estrategias cognitivo-conductuales que mejoran la calidad del sueño y reducen conductas patológicas. El tratamiento médico suele incluir corticoides y antiinflamatorios (413).

3.1.6 Disfunción Neurógena del Tracto Urinario Inferior (DNTUI)

La mayoría de los trastornos neurológicos periféricos y centrales conllevan un alto riesgo de causar alteraciones funcionales del tracto urinario. Aunque los avances médicos de los últimos años han aumentado la esperanza de vida y la calidad de vida de éstos pacientes, requieren de tratamiento durante años. En la mayoría de los casos la realización de un estudio urodinámico es la mejor forma de hacer una aproximación diagnóstica al tipo de problema del paciente (418).

La elevada presión vesical y el reflujo vesicoureteral son el principal factor de riesgo de daño renal (419), no en vano durante muchos años el fracaso renal fue la principal causa de muerte de los pacientes con lesión de la médula espinal (420). El estudio de éstos pacientes es importante, sobre todo si tenemos en cuenta que en muchos casos no hay correlación entre los síntomas y las complicaciones a largo plazo (421).

La presión vesical elevada mantenida se debe principalmente a la combinación de una actividad del detrusor aumentada durante la fase de almacenamiento (hiperactividad del detrusor (HD) o baja complianza o distensibilidad), asociada o no con disinergia vesico esfinteriana. La combinación de estos dos hallazgos se debe sobre todo a lesiones espinales suprasacras infrapontinas (422). Por ello un punto de presión de pérdida del detrusor > 40 cm H₂O y una baja acomodación vesical, serán los principales factores de riesgo que terminen provocando un posible daño renal (423).

Destacamos una serie de patologías en las que se puede ver afectada la calidad miccional de los pacientes y que podrían englobarse dentro de la DNTUI:

- **Demencia.**

Las demencias son secundarias en el 80 % de los casos a enfermedad de Alzheimer y en un 20 % tienen un origen vascular, el 10 % restantes son secundarias a otras causas (418). La incidencia en la población general está en el 6,4 % de los adultos mayores de 65 años (424).

La incidencia se desconoce, dado que no es fácil diferenciar la demencia asociada con STUI de los STUI causados por la edad debidos a los cambios que

ocurren en la vejiga y junto a otras enfermedades concomitantes. Se estima que la STUI en pacientes con Alzheimer esta en torno al 25 %, siendo mayor este porcentaje en pacientes afectados de otro tipo de demencias (425). Si podemos afirmar que la incontinencia urinaria es aproximadamente 3 veces mas frecuente en los pacientes geriátricos con demencia que en los que no la padecen (43.3/1000 mujeres y 33.5/1000 hombres frente a 19.6/1000 mujeres y 18.6/1000 hombres) . Son varios autores los que describen que la enfermedad de Alzheimer con frecuencia causa DNTUI, provocando incontinencia en una frecuencia estimada del 23-48 % (426, 427), correlacionando la existencia de IU con la progresión de la enfermedad. La proporción de IU asociada a la demencia entre varones y mujeres parece ser de 1:15 (428).

- **Enfermedad de Parkinson.**

la Enfermedad (o Síndrome) de Parkinson puede ser idiopático en el 75-80% de los casos, o no idiopático asociado a atrofia a otros niveles (parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y demencia con cuerpos de Lewy) en el 18 % de las ocasiones. La frecuencia en población general está en torno al 1,5 % en pacientes mayores de 65 años (429).

La incidencia de STUI en estos pacientes no esta del todo clara dado que oscila entre el 30 % al inicio de la enfermedad alcanzando el 70 % pasados 5 años. Hay un predominio de la sintomatología de llenado, especialmente la nicturia en torno al 60 % de los casos (430, 431). Como en el caso anterior los STUI no quedan claros si están atribuidos a la edad y comorbilidades o a la propia enfermedad (432, 433), aunque dado el alto grado de asociación entre STUI y enfermedad de Parkinson posiblemente sea una combinación de ambos factores. Está documentada una prevalencia de episodios de urgencia y de IUU en el 27% de enfermos de Parkinson, de entre los cuales el 46% también fueron diagnosticados de hiperactividad del detrusor (434). Si parece mas o menos establecido que la hiperactividad del detrusor y la vejiga hiperactiva se suelen dar en las fases iniciales de la enfermedad, para posteriormente ir apareciendo deficiencias del esfínter y disminución de la contractilidad. Las complicaciones secundarias a los síntomas neuro-urológicos (como son las infecciones), son una causa de mortalidad a tener en cuenta en éste tipo de pacientes (435).

El daño sobre el TUS de los pacientes con enfermedad de Parkinson es menor que en otras DNTUI, dado que suelen cursar con vejiga hiperactiva sin disinergia esfínter detrusor (137), por lo que el daño renal secundario en estos pacientes no es tan habitual.

La correlación de la clínica con el diagnóstico urodinámico de hiperactividad del detrusor es bastante buena (436), haciendo el seguimiento de los pacientes mas sencillo.

- **Patología cerebrovascular.**

La frecuencia de accidente cerebrovascular en Europa está en 450 casos/100.000 habitantes/año, con una mortalidad que se sitúa en torno al 10 % (437).

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) causan hemiplejía con secuela de IU por DNTUI en 20-50% de pacientes (438). Se estima que la incidencia de síntomas neuro-urológicos al mes del accidente esta en torno al 57-83 %, con una recuperación espontánea a los 6 meses del 80 % (439). La persistencia de la incontinencia urinaria se correlaciona con un peor pronóstico (440).

El hallazgo cistomanométrico más frecuente es detrusor hiperactivo, en pacientes con daño cerebral, los síntomas urinarios están presentes hasta en el 50%, nocturia y dificultad miccional en el 28%, retención urinaria en el 21%, e IU en el 8% (441).

- **Tumores cerebrales.**

La frecuencia está en 26.8/100000/año en pacientes mayores de 19 años, entre los cuales 17.9 son tumores benignos y 8.9 malignos (442).

Lógicamente la sintomatología varía en función de la localización del tumor. La incontinencia ocurre habitualmente cuando el tumor tiene una localización frontal, la sintomatología de vaciado suele ocurrir en otras localizaciones (443).

- **Retraso mental y parálisis cerebral.**

Se incluyen un grupo muy heterogéneo de pacientes, teniendo la parálisis cerebral una frecuencia estimada de 3.1-3.6/1000 en niños de 8 años (444).

Se estima que la incidencia de incontinencia en pacientes con retraso mental severo es del 65 % (445, 446), también están documentadas alteraciones en la contractilidad del detrusor.

En los casos de parálisis cerebral están reportadas frecuencias de incontinencia del 89 % y un 70 % de contracciones no inhibidas del detrusor en los estudios urodinámicos. De la misma manera la incidencia de ITUR y anomalías radiológicas es del 10 % (418).

- **Esclerosis múltiple (EM).**

La EM se define como una enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, donde característicamente hay una pérdida de mielina. Los axones inicialmente se pueden conservar, pero pueden afectarse en las fases finales (447).

La EM tiene una prevalencia aproximada de 1/1000 adultos en los países desarrollados, siendo el trastorno neurológico más frecuente en los adultos jóvenes (448).

La afectación del TUI es frecuente en estos pacientes, oscilando entre el 50-90 % de los pacientes (449). El 10 % de los pacientes presentan sintomatología de vaciado al diagnóstico de la enfermedad, y los síntomas van aumentando conforme pasa el tiempo, siendo la sintomatología neurológica hasta del 80 % pasados 10 años del diagnóstico.

La hiperactividad del detrusor por lesiones suprapontinas es la alteración más frecuente (> 60 %), la presencia de disinergia vesicoesfinteriana por lesiones del cordón se sitúa en torno al 25 % y la hipocontractilidad en el 20 %. Prácticamente el 100 % de los pacientes que presentan dificultad para la deambulación tienen STUI de algún tipo. Debemos asumir que la sintomatología puede cambiar con el curso de la enfermedad (450).

No hay correlación entre los síntomas y los hallazgos urodinámicos: encontramos muchos pacientes asintomáticos que pueden presentar alteraciones urodinámicas (451). Es de importancia resaltar que muchos pacientes con EM presentan STUI molestos y no son evaluados urológicamente, algo que debe ser advertido a los neurólogos para prevenir y evitar el daño renal (452).

▪ **Lesiones de la médula espinal.**

Independientemente del origen (pueden ser traumáticas, vasculares, médicas o congénitas), en la mayoría de los casos presentan DNTUI. Como ejemplos la disfunción uretrovesical en el mielomeningocele afecta al 90-97% de pacientes y el 50 % de estos niños presentan hiperactividad del detrusor. La baja complianza suele ser frecuente en estos pacientes así como disinergia (50 %) y denervación 25 % (453, 454). Hasta el 50% de pacientes con dolor de extremidades inferiores intratable por estenosis del canal raquídeo presentan STUI (sensación de vaciamiento incompleto, micción vacilante, IU, nocturia o ITU) (455).

En casos de lesiones medulares, las suprasacras derivan en hiperactividad del detrusor en el 95 % de los casos. Si la lesión es inferior (cono sacro), derivan en hipocontractilidad del detrusor (83 %) (456, 457).

▪ **Diabetes: Neuropatía periférica en la diabetes.**

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comprenden el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. De acuerdo con la causa de la DM, los factores que contribuyen al aumento de glucosa en sangre pueden ser la deficiencia de secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de esta. Dado el aumento de la incidencia a nivel mundial, seguirá siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en un futuro próximo (458). En Europa la prevalencia de diabetes tratada farmacológicamente es del 2.8-3.8 % (418).

Hay 3 tipos de diabetes:

- Tipo 1 (insulinodependiente, juvenil o de inicio en la infancia); por una producción insuficiente de insulina.
- Tipo 2 (no insulinodependiente o de inicio en la edad adulta): se produce una utilización ineficaz de la insulina, representando el 90 % del total de los casos.

- Gestacional; es el estado hiperglucémico que aparece o se detecta por primera vez durante el embarazo

Aunque la poliuria osmótica (definida como > 3000 cc diarios o diuresis mayor de 10 ml/min), provocada por el aumento en la excreción de glucosa (459) es en muchos casos una consecuencia metabólica de la enfermedad, la hiperglucemia no controlada con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos, provocando esto los síntomas urinarios. Las complicaciones pueden ser vasculares y no vasculares, y a su vez las vasculares se dividen en microangiopatía y macroangiopatía. El aumento de la glucemia, lleva a una elevación intracelular de glucosa y productos metabólicos que producen una serie de alteraciones microvasculares y neurológicas (460).

- Pérdida de fibras mielínicas y amielínicas.
- Degeneración walleriana.
- Menor formación y función de las fibras nerviosas

Se ha descrito además una inhibición del factor de crecimiento nervioso a nivel del tejido vesical y de los ganglios de las raíces dorsales L6-S1 (461).

Aproximadamente el 57 % de los pacientes diabéticos terminaran padeciendo síntomas urinarios, de los cuales el 75-100 % padeceran disfunción neurológica del tracto urinario inferior (462). Se ha informado de que la cistopatía diabética aparece en el 43-87% de los DM1, sin diferencias de género ni edad, y en el 25% de DM2 en tratamiento con antidiabéticos orales (463).

Definiremos la cistopatía diabética como: “neuropatía periférica y autónoma que afecta primariamente a las vías aferentes sensitivas y produce un inicio insidioso de síntomas de deterioro de la sensibilidad vesical (464). Posteriormente conduce a un aumento gradual del intervalo de tiempo entre la micción, que puede progresar hasta evacuar una o dos veces al día sin tener una sensación de urgencia real. Si continúa, aparece distensión del detrusor, hiperdistensión y por último descompensación”. Mas recientemente la hiperactividad del detrusor se ha citado como el hallazgo urodinámico mas frecuente, por lo que muchos autores sugieren que la definición clásica de cistopatía posiblemente no represente la clínica predominante en éste tipo de pacientes (465).

En consecuencia, esta mas aceptado que inicialmente suele cursar con vejiga hiperactiva y detrusor hiperactivo, para posteriormente evolucionar a hiposensibilidad y detrusor hipocontractil en fases mas tardias (466).

▪ **Alcoholismo: Neuropatía periférica por alcohol.**

El abuso de alcohol puede ocasionar una neuropatía periférica con una prevalencia del 5-15% hasta el 64% (467). DNTUI es más probable en pacientes con cirrosis hepática, afectando más el sistema nervioso parasimpático que el simpático (468).

▪ **Infecciones del tracto urinario recurrentes en los pacientes neurológicos.**

Pueden ser el aviso de un problema funcional de base, como las altas presiones vesicales de llenado o vaciado, evacuación incompleta de la orina o calculos en la vejiga.

No hay consenso sobre a partir de cuantas unidades formadoras de colonias la bacteriuria se considera significativa. En pacientes con cateterismos intermitentes son $> 10^2$ UFC /mL, $> 10^4$ si son tras cateterismo limpio y cualquier concentración en aspirados suprapúbicos. En los referente a la leucocituria, ≥ 10 leucocitos por campo en muestras de orina centrifugadas, se consideran significativas (469).

Los pacientes con sintomatología neuro-urológica, especialmente los lesionados medulares, suelen cursar con sintomas secundarios a la infección de orina algo diferentes a los habituales. (470). Los síntomas mas comunes son la fiebre, aparición o empeoramiento de la incontinencia (incluyendo la perdida de orina pericatereter), malestar general, presencia de orina turbia y de mal olor, dolor en el riñón o en la vejiga, disuria, o disreflexia autonómica (471).

Para el diagnóstico de infección en éste tipo de pacientes se recomienda la realización de un cultivo de orina, las tiras de orina sirven mas para descartar una infección que para su diagnóstico (472). Es importante resaltar que la bacteriuria en un paciente con patología neuro-urológica no debe ser tratada (aunque se realicen cateterismos intermitentes), ya que lo único que conseguiremos será la formación de resistencias bacterianas (473).

El tratamiento se debe hacer con ciclos de antibióticos de 5-7 dias, que se deben ampliar a 14 dias si la infección es importante. El tratamiento siempre debe

ser orientado por un antibiograma, y en el caso que se deba instaurar un tratamiento sin tener los resultados del mismo, tenemos que basarnos en las resistencias particulares de cada área (474).

En la prevención de las infecciones del tracto urinario se ha de tratar mantener una baja presión de llenado, con un vaciado adecuado en los casos en los que sea necesario. Si hay presencia de cálculos, estos deben ser extraídos. El autocateterismo ha de ser estéril, con lubricación y catéteres apropiados (475). Se recomienda el vaciamiento regular vesical y la mejora en la capacidad vesical, tratando la hiperactividad vesical con toxina botulínica tipo A si fuera necesario (476).

En la prevención de las infecciones no han demostrado efectividad ni el extracto de arándanos, la metenamina hipurato, ni las irrigaciones vesicales. Acidificar la orina con L-metionina no tiene evidencia suficiente para recomendar su uso y la profilaxis antibiótica a dosis baja y largo tiempo puede crear resistencias bacterianas, sin reducir la frecuencia de las infecciones y Desde la EAU no se recomiendan las pautas antibióticas profilácticas prolongadas (477). Actualmente habrá que ver los resultados a largo plazo de las vacunas bacterianas, aunque los resultados iniciales son bastante esperanzadores. (478, 479).

Tratamiento de la DNTUI

Los objetivos del tratamiento son; proteger el tracto urinario superior, mejorar la continencia y calidad de vida con una restauración (completa o parcial) del TUI. El restablecimiento debe ser precoz, ya que debemos adelantarnos a los posibles daños que se pueden producir en el tracto urinario, incluso si los signos neuropatológicos relacionados sean normales (418).

1. **Tratamiento no invasivo:** consiste en el vaciamiento asistido de la vejiga, acompañado de rehabilitación del suelo pélvico (electroestimulación temporal externa combinada con biofeedback).

El vaciado vesical mediante reflejos provocados no está recomendado, por la posibilidad de elevar de forma inadecuada la presión intravesical. Solo lo consideraremos una opción cuando no exista obstrucción del tracto de salida vesical o bien la hayamos reducido quirúrgicamente. Por lo tanto las técnicas de compresión vesical para expulsar

orina (maniobra de Credé) y de vaciado mediante el aumento de la presión abdominal (maniobra de Valsalva) producen presiones altas y su uso para vaciar la vejiga no son adecuados (480, 481).

En los casos en los que la musculatura del suelo pélvico sea débil o en casos en los que ya exista incontinencia urinaria de esfuerzo, se deben realizar ejercicios para fortalecer dicha musculatura (481).

Por último los colectores urinarios o las compresas pueden ser de utilidad en pacientes incontinentes cuando se pretende buscar la continencia social (482). Los compresivos peneanos están completamente contraindicados en caso de hiperactividad del detrusor o baja complianza vesical, por el riesgo que supondría el desarrollo de elevadas presiones vesicales y el consecuente reflujo.

2. Tratamiento farmacológico: el uso de antimuscarínicos esta establecido en el caso de hiperactividad del detrusor (483-485). En el caso de hipoactividad del detrusor se han usado alfabloqueantes con una mejoría parcial, objetivando una disminución de la resistencia a la salida de la orina, menor residuo postmiccional y menor disreflexia (486), otro tipo de fármacos como la distigmina no se usan en la práctica clínica diaria (487). El uso de agonistas cannabioides intravesicales para mejorar la contractilidad del detrusor se contempla de momento solo en estudios preclínicos (488, 489).

Podemos usar inhibidores de la fosfodiesterasa, ya que hay estudios piloto en los que se plantean como una opción al tratamiento antimuscarínico en pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor (490-492).

El uso de agonistas Beta-3 se ha introducido recientemente para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, aunque su experiencia en pacientes con problemas neuro-urológicos es limitada. Quizás en el futuro el uso combinado de estos fármacos con los anticolinérgicos pueda ser una opción muy a tener en cuenta en este tipo de pacientes (493, 494).

3. Tratamiento instrumentado: el cateterismo intermitente (CVI), ya sea realizado por uno mismo o por terceros, es el tratamiento de referencia para el manejo de la DNTUI, cuando los pacientes no pueden vaciar de forma efectiva sus vejigas (482, 495). Se utiliza un catéter de 12-14 Fr, haciéndose en función del residuo postmiccional que dejen los pacientes y con un promedio de 4-6 veces por día (496). Lo ideal es que el

volumen de cateterización no exceda la capacidad vesical máxima normal, esto es 400-500 mL.

Debemos evitar el sondaje permanente o la cistostomía suprapúbica, ya que son factores de riesgo de ITU y de complicaciones importantes a largo plazo (482, 497).

Es preferible el uso de catéteres de silicona, ya que tienen menos susceptibilidad a la incrustación lo que se asocia a la alta incidencia de alergia al latex en los pacientes con problemas neuro-urológicos (498).

4. Tratamiento mínimamente invasivo: la hiperactividad se puede tratar de forma reversible con toxina botulínica tipo A inyectada en el detrusor. De eficacia probada en varios ensayos clínicos (333, 499, 500), ha demostrado poca pérdida de efectividad tras inyecciones repetidas (501) (334). El efecto de la toxina botulínica dura entre 6 y 10,5 meses (300, 350, 351, 353, 354) y no se han encontrado cambios histológicos en la vejiga tras la inyección de la misma (502).

La resiniferatoxina y la capsaicina tienen una eficacia clínica limitada en comparación con la toxina botulínica tipo A (503).

Está descrito el uso de anticolinérgicos intravesicales, para evitar las reacciones adversas de estos fármacos a nivel sistémico (504). En pacientes ancianos como tratamiento de segunda línea la inyección de toxina botulínica es eficaz y con una baja tasa de acontecimientos adversos (505).

Si lo que pretendemos es la eliminación de cualquier tipo de obstrucción vesical, para así proteger el tracto urinario superior, podemos optar por una solución definitiva como es la esfinterotomía (495), si optamos por una denervación química temporal del esfínter esta descrita la inyección de toxina botulínica tipo A en el mismo. Las endoprótesis o stents uretrales, aunque pueden tener resultados comparables a la esfinterotomía, debemos tener cuidado con su uso por sus costes, posibles complicaciones y reintervenciones (506, 507).

Si el paciente padece de reflujo vesicoureteral debemos tratarlo mediante la reducción de la presión intravesical con los diferentes mecanismos de los que disponemos. En el caso en el que persista, entonces la recomendación es implantar agentes inertes o realizar un reimplante ureteral.

5. Tratamiento quirúrgico: ya comentado en capítulos previos, disponemos de una serie de recursos cuando han fallado todos los anteriores en el tratamiento de la

DNTUI. La ampliación vesical o cistoplastia de ampliación, está indicada para el detrusor hiperactivo, cuando hayan fracasado tratamientos menos invasivos (508). Las opciones alternativas son: autoampliación (miectomía) rizotomía dorsal, con o sin estimulación de raíces sacras anteriores (SARS) (lesiones completas) y neuromodulación (lesiones incompletas). La sustitución, con derivación continente o incontinente, está reservada para casos de vejiga pequeña con poca distensibilidad.

La estimulación de las raíces sacras anteriores (lesiones completas) y la neuromodulación sacra (lesiones incompletas) son eficaces en pacientes seleccionados con detrusor hipoactivo.

Para la insuficiencia esfinteriana (uretra hipoactiva) cuando la actividad del detrusor es controlada o puede ser controlada y no hay asociado ningún reflujo vesicoureteral, están indicados los sling o cintas suburetrales (509, 510), pudiendo valorar también la colocación de un esfínter urinario artificial (511-513).

Seguimiento de la DNTUI (514):

- Cada 6 meses: análisis de orina y ecografía abdominal para evaluar el TUS, estado vesical y evaluación del residuo postmiccional.
- Anualmente: examen físico, análisis de sangre y análisis microbiológico de orina anual.
- Anualmente: Estudios (video) urodinámicos en pacientes con hiperactividad del detrusor y/o con poca distensibilidad de la vejiga.
- Cada 2 años: estudios (video) urodinámicos en pacientes sin hiperactividad del detrusor y con vejiga con distensibilidad normal.

3.2.Relación de antecedentes patológicos y quirúrgicos del tracto urinario con la vejiga hiperactiva en la mujer (cirugía de la incontinencia y del prolapso)

La cirugía pélvica puede tener como consecuencia la aparición de retención urinaria u otras disfunciones vesicales por lesiones del plexo pélvico. Las cirugías que habitualmente provocan estos problemas son las amputaciones abdominoperineales y la histerectomía radical, el tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria también puede tener asociadas como es lógico complicaciones genitourinarias (515).

Las disfunciones vesicales las podremos dividir en sintomatología de llenado y vaciado. La clínica de llenado habitualmente es secundaria a una hiperactividad del

detrusor, secundaria a una denervación tras el procedimiento quirúrgico, este daño suele ser mas habitual tras la colocación de un sling suburetral. La justificación clínica podría ser explicada en base a dos factores; por un lado la obstrucción vesical que conllevaría una denervación parasimpática y con ello la clínica (516, 517). Otros autores consideran que el daño nervioso esta provocado por la disección que se realiza durante la intervención quirúrgica, sin la necesidad de que las pacientes queden obstruidas por una excesiva tensión del dispositivo (518). Las mallas usadas en estos procedimientos pueden conllevar otro tipo de complicaciones al dañar estructuras vecinas pudiendo tener lesiones vesicales, intestinales y vaginales (519). Un porcentaje de estos pacientes podrían desarrollar dolor crónico, debido a que la inserción de la malla puede provocar lesión o irritación nerviosa y/o muscular (520).

La medición del residuo postmiccional es un indicador de la eficacia del vaciado, seria aconsejable dicha medición al hacer una valoración en las pacientes que van a ser intervenidas para el tratamiento de la incontinencia, ya que podría ser un factor a tener en cuenta a la hora de prevenir las complicaciones en estas pacientes. Desde un punto de vista urodinámico una capacidad contráctil débil del detrusor se asociará a un mayor riesgo de retención urinaria y con ello fracaso quirúrgico (521, 522). La evaluación de otros datos urodinámicos previos a la intervención, como la contractilidad del detrusor no parece garantizar buenos resultados ni menor número de complicaciones tras el procedimiento (523, 524).

3.2.1 Diagnóstico:

El realizar una correcta historia clínica previa al plantear un tratamiento nos puede ser de importancia al establecer si los síntomas que aparecen son de nueva aparición o simplemente persisten. En los casos de vaciado incompleto o retención urinaria, tendremos sospecha de obstrucción. Si las pacientes presentan un detrusor con poca capacidad contráctil, hay dudas sobre cuanto tiempo hay que mantener la sonda, algunos autores sostienen que el tiempo de sondaje debe ser mayor (525, 526), este hecho no se considera importante a la hora de obtener buenos resultados postoperatorios en otros trabajos (527).

En la exploración física de las pacientes con sintomatología tras la intervención podemos detectar extrusión de malla, aparición de un prolapso de órgano pélvico que no existía previamente, excesiva elevación de la uretra, etc...

La realización de un estudio urodinámico tras la intervención puede no tener correlación clínica, por lo que su realización es controvertida (528). Podría aportar información sobre la hiperactividad del detrusor o poca complianza vesical en pacientes con retención, así como el aumento del residuo postmiccional (529). El diagnóstico urodinámico de obstrucción puede ser un argumento de apoyo al cirujano a la hora de decidirse a realizar una uretrolisis, aunque la realidad es que no suelen utilizarse en la práctica clínica habitual.

Si hay una prueba de la que no podemos prescindir en un paciente intervenido de incontinencia y con sintomatología de llenado es la cistoscopia. Aporta información sobre erosión uretral o vesical, excesiva tensión del sling por elevación excesiva de la uretra media, fistula, migración del material...

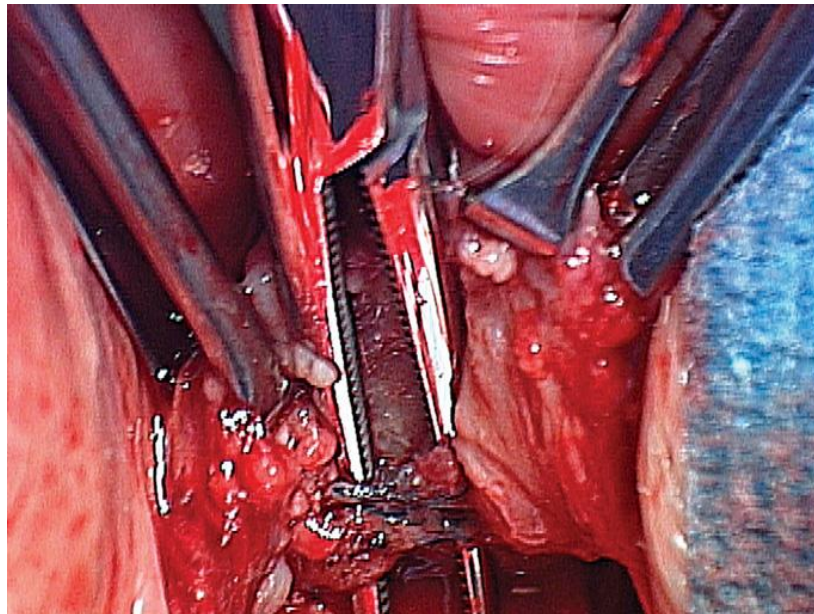


Figura 49. Erosión de malla en vagina (530).

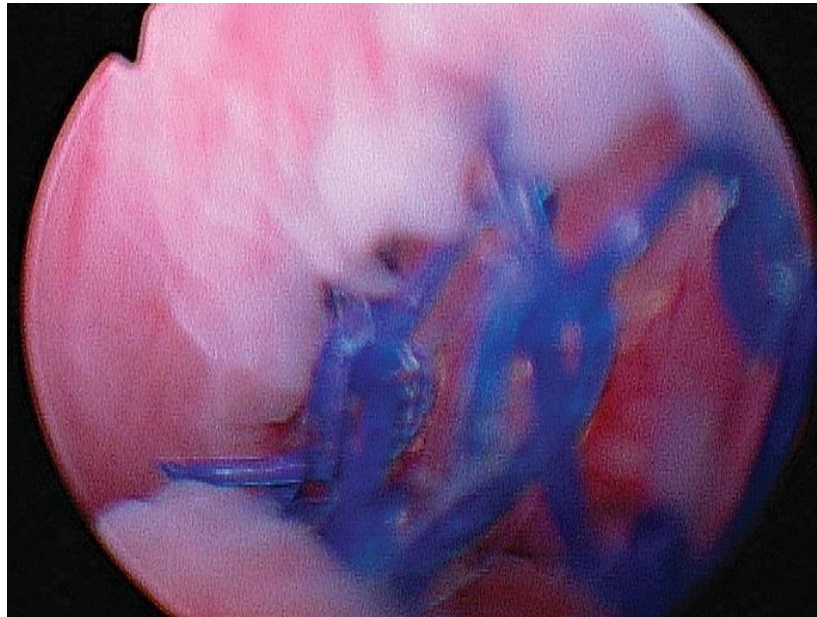


Figura 50. Imagen cistoscópica de perforación vesical (530).

3.2.2 Tipos de cirugías y complicaciones:

Dentro de los riesgos secundarios a las intervenciones tenemos los que van asociados a cualquier cirugía (infección de la herida quirúrgica, hemorragia y los problemas en relación con procedimiento anestésico realizado) y los que son más específicos al procedimiento (531):

- ❖ Lesión de vejiga, intestino o vaso sanguíneo.
- ❖ Infección de la vía urinaria
- ❖ Los trastornos urinarios después de la intervención (dificultad para orinar o síntomas irritativos del tracto urinario inferior).

Nos centraremos en los aspectos urológicos de diferentes cirugías pélvicas:

Histerectomía

En la histerectomía radical se estima que la atonía vesical que requiere cateterismo, está en torno al 42 % de las pacientes (532), Mundy ha publicado series en las que la incidencia de problemas de vaciado se sitúa entre 52-85 % de las pacientes tras una histerectomía radical (533).

En los casos de necesitar cateterismo intermitente tras histerectomía, la necesidad de autocateterismos durante más de 30 días se asocia a un peor pronóstico (534), solo el 5 % de las pacientes presentarán permanencia de la sintomatología. La presencia de vejiga hiperactiva es mayor tras la irradiación de los ganglios pélvicos.

Cuando lo que se realiza es una histerectomía por causas benignas el riesgo de complicaciones urológicas es mucho menor (535). Se cree que el mecanismo por el que las pacientes podrían entrar en retención es por una deficiencia en la sensación de llenado vesical bien por daños en la pared de la vejiga o a nivel del cuello vesical (536), en la mayoría de los casos los daños suelen ser temporales (535).

La vía laparoscópica suele tener menores complicaciones al realizar la histerectomía, así como menor sintomatología urinaria (537, 538).

Cirugía antincontinencia

La colocación de dispositivos submedio-uretral con colocación de malla via transobturatriz (TOT) para el tratamiento antiincontinencia fue descrito por Delorme en 2001 (539), es una técnica segura y efectiva a largo plazo. En cualquier caso no está exenta de complicaciones, los procedimientos quirúrgicos correctores de la IUE pueden provocar daños en cualquiera de los órganos de la pelvis: lesión vesical, uretral, ureteral e intestinal, erosiones, hemorragia, fistulización, prolapso, disfunción miccional, vejiga hiperactiva postoperatoria, deficiencia intrínseca del esfínter, incontinencia recurrente, dispareunia y dolor.

Es importante el seguimiento de los protocolos de forma rigurosa, pudiendo detectar complicaciones para poder repararlas a tiempo, siendo el factor de riesgo mas importante el status de salud basal del paciente pudiendo las complicaciones ir asociadas a sus morbilidades (540).

Complicaciones secundarias a mallas libres de tensión (TOT-TVT):

La tasa de complicaciones menores esta entre 1-20%, incluiremos en este grupo lesión vesical intraoperatoria o de la uretra, así como problemas de urgencia de novo, nueva incontinencia (o empeoramiento de la preexistente), disfunción miccional, retención urinaria o erosión vaginal (541).

Las complicaciones mas comúnmente encontradas tras la colocación de sling son la disfunción miccional (causada por perforación vesical u obstrucción vesical) en 5-12 % de los casos y la vejiga hiperactiva (VH) de novo en el 3-25 % (542) (543). Si evaluamos series mas antiguas con diferentes tipos de técnicas las tasas de obstrucción son muy variables oscilando entre 2,45 – 24 % (544, 545), lo que si parece claro es que el uso de cabestrillos reduce el riesgo de retención, estando su incidencia por debajo del 5 % (546). La sintomatología irritativa es lo mas frecuente tras una intervención

antiincontinencia al evaluar los diferentes tipos de técnicas, estando documentada hasta en el 75 % de las pacientes (547).

Las complicaciones secundarias a la colocación de cabestrillos tienen una horquilla de tiempo muy variable; los síntomas pueden aparecer inmediatamente tras el procedimiento o pasados años de la intervención (548).

En el trabajo de Kaelin y colaboradores sobre las complicaciones secundarias al TOT, analizaron 233 casos con 27 meses de seguimiento y tres cintas diferentes. Como resultado obtuvieron pocas complicaciones intraoperatorias, con un porcentaje de complicaciones tardías del 21,3 %, siendo la más frecuente la aparición de novo o empeoramiento previo de la sensación de urgencia en el 10,2 %. También se describieron dolor perineal (2,2%), dispareunia de novo (9%) y erosión vaginal (7,6%). El riesgo de erosión fue significativamente diferente entre los tres tipos de cintas (entre un 0 % y el 17 %), lo que nos hace pensar que el material utilizado juega un papel importante en la aparición de complicaciones (549).

Según la FDA la tasa de complicaciones para el TVT/SPARC es del 20%, mientras que para el procedimiento TOT es del 4%, esto es corroborado por otros trabajos que también dan mayor índice de complicaciones al TVT respecto al TOT (541, 550).

Las complicaciones perioperatorias son poco frecuentes, así los hematomas perineales, infección de herida quirúrgica, hemorragias, infecciones severas o perforación de órgano digestivo ocurren en menos del 1% de las ocasiones (551-553).

Complicaciones específicas menores:

- 1) Infección del aparato urinario: Confinada a éste (sin paso de productos al torrente sanguíneo) con una frecuencia estimada entre 0.4-31%, aunque la mayoría de autores coinciden que suelen estar presentes en menos del 5% de los casos (542, 549, 552, 553).
- 2) Laceración vesical: esto dependería según la opinión general del tipo de malla utilizada (549, 554).
- 3) Erosión vaginal: aunque no está claro que factores pueden favorecer su aparición (edad, cirugías previas, diabetes,...), suele presentarse entre 0.6-5.4% (542, 555).

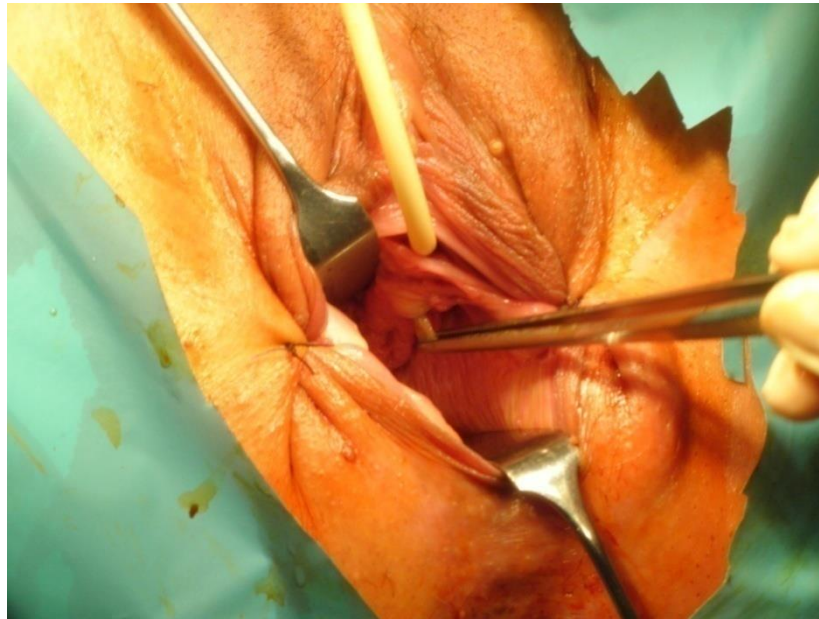


Figura 51. Extrusión de malla en vagina (556).

- 4) Fracaso del procedimiento: en general se sitúa en las diferentes series, por debajo siempre del 25% y en la mayoría de trabajos por debajo del 15% (557).
- 5) Dolor Pelviano crónico: en torno al 17% (558).
- 6) Incontinencia de novo: se suele producir por un desajuste de los mecanismos anatómicos y fisiológicos de la incontinencia. Hay variabilidad en las publicaciones, pero su incidencia se sitúa entre el 3,1-29%.
- 7) Retención urinaria: se suele situar entre 1,4-2,3%.
- 8) Dispareunia: entre el 7.3-9 %.
- 9) Otras: daño nervioso reversible, absceso periobturador, erosión uretral (559).

Complicaciones específicas mayores:

Aquí incluiríamos la perforación vesical (mas frecuente con la técnica TVT), que puede ocurrir entre un 0.5%-11,7% (542, 554, 555). Afortunadamente mucho menos frecuentemente encontramos: lesiones vasculares graves, daño nervioso con recuperación incompleta, daño uretral, fascitis necrotizante,... (531, 560, 561), el rechazo de la prótesis está poco documentado en bibliografía y oscila entre el 1.52-20% (562).



Figura 52. Paciente con absceso transobturador izquierdo, que presenta fístula cutánea (556).

Tratamiento:

En las pacientes intervenidas, los síntomas de vaciado (vaciado incompleto o retención urinaria) pueden empezar a ser manejados desde la primera semana (546). El manejo se suele hacer con catererismo intermitente o sondaje permanente hasta mejoría de la clínica o disminución del residuo postmiccional y lo habitual en literatura clásica es esperar como mínimo 3 meses para realizar una uretrolisis (563).

En cuanto a la técnica por la que debemos optar a la hora de realizar una uretrolisis depende del material y técnica utilizados. El porcentaje de éxito es bastante elevado independientemente del tipo de técnica utilizada; transvaginal, retropúbica, suprarectal,... (564). En el caso de cintillas uretrales si tras un manejo conservador la clínica persiste, la incisión de la cinta puede ser una solución en la mayoría de pacientes (548), pudiendo ser tratados mediante dicho procedimiento o la extirpación quirúrgica de la malla (565), tras retirar la malla debemos afrontar la mucosa vesical (566).

En los pacientes con síntomas de llenado, inicialmente se deben intentar de inicio maniobras conservadoras junto con toma de medicación vía oral. En los casos en los que no se tenga mejoría, la toxina botulínica puede ser una opción junto a otras terapias como la neuromodulación o la cistoplastia de ampliación (530).

El dolor vulvovaginal puede estar causado por múltiples causas que debemos controlar en las pacientes como pueden ser las infecciones vaginales bacterianas, que cambian el ecosistema de la vagina, la deficiencia de estrógenos en mujeres peri y

postmenopáusicas que conlleva un adelgazamiento del tejido vulvar con la consecuente irritación y posibles complicaciones. En el postoperatorio debemos advertir a las pacientes del contacto con irritantes, incluyendo jabones, detergentes, preparaciones tópicas, además un traumatismo vulvar asociado con accidentes o cirugía pueden conducir a irritación vulvar y desarrollo de dolor vulvovaginal (567).

El manejo del resto de las complicaciones es variable:

- 1) Perforación vesical: si se detecta intraoperatoriamente, se retira la maya y se vuelve a colocar. Si no es así, la colocación de una sonda durante unos 5 días suele ser el procedimiento más habitual (566).
- 2) Hemorragia venosa: se soluciona con la colocación de un taponamiento.
- 3) Hematoma perivesical: en función de su cuantía se maneja de forma conservadora o con evacuación quirúrgica (559).
- 4) Celulitis en el lugar de inserción de las agujas: tratada con antibióticos durante al menos 10 días.

3.3.Relación de antecedentes patológicos y quirúrgicos del tracto urinario con la vejiga hiperactiva en el varón (HBP, cirugía prostática)

La incontinencia urinaria de urgencia es la forma más habitual de incontinencia urinaria en mayores de 75 años, sobre todo en los varones (40-80%) (15). En España la prevalencia de vejiga hiperactiva y/o incontinencia urinaria está alrededor del 5 % en hombres entre 50-64 años siendo mayor del 50 % en personas mayores de 65 años . Si se considera la incontinencia como la pérdida involuntaria de orina acaecida alguna vez en la vida, esta definición afecta a más del 50% de la población, pero si lo que tenemos en cuenta el registro incontinencia dentro de la historia clínica, el porcentaje baja hasta el 1% (568) (569). Es un problema social de primer orden que puede ser causado por diferentes factores.

Además de la patología prostática, hay una serie de circunstancias que se asocian con la incontinencia urinaria y aumentan la probabilidad de padecerla o empeorarla (570): deterioro cognitivo, limitaciones físicas severas, accidente cerebro-vascular, infecciones urinarias y diabetes, entre otras. La cirugía de próstata o la radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata aumentan el riesgo de padecer incontinencia urinaria (571), en estos pacientes el tratamiento con toxina parece mostrar una peor eficacia, así si obtenemos que en varones algunos autores han descrito unos resultados un poco mejores para los

pacientes con vejiga hiperactiva neurógena (en torno al 36%), de forma general los resultados serán mucho peores, en torno al 25% cuando son evaluados de forma general por todas sus causas (572).

Indication for BoNT-A treatment	Total nr of patients	Mean age at time of treatment	Success rate	Stopped due to insufficient effect	Stopped due to side effects	Other
Idiopathic OAB	24	67 y	5 (21%)	8	10	1
Neurogenic DO	25	57 y	9 (36%)	7	8	1
Post-TURP	18	74 y	2 (11%)	10	6	0
Post-PCa treatment	21	71 y	6 (29%)	10	3	2
TOTAL	88	74 y	22 (25%)	35	27	4

Tabla 12. Porcentaje de éxito y razones de abandono de tratamiento en varones tratados con toxina botulínica (572).

3.3.1 Sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) e hiperplasia benigna de próstata:

La definición de la HBP es histológica; hay un crecimiento del tejido glandular prostático a expensas tanto de los elementos epiteliales como estromales. Dicho crecimiento termina provocando una obstrucción a la salida de la orina y con ello la sintomatología (573, 574).

La HBP es la patología urológica de mayor frecuencia en varones (575, 576) siendo además una de las causas mas importantes de STUI conforme avanza la edad de los pacinetes (577).

La tendencia actual es a hacer una diferenciación entre sintomatología e hiperplasia benigna de próstata, antiguamente no era así y se daba por supuesto que los síntomas en los ancianos estaban relacionados de forma directa o indirecta con la HBP. En esta línea la Asociación Europea de Urología establece en sus guías clínicas unas directrices para el manejo y tratamiento de los STUI no neurogénicos (incluyendo en este apartado la obstrucción urinaria secundaria a HBP) y los neurogénicos, incluidos en el apartado de neuro-urología (578).

Es por ello que la STUI puede ser secundaria a un gran número de patologías como son las infecciones del tracto urinario, prostatitis, tumores vesicales, estenosis de uretra, cálculos en el uréter distal, y entre ellas la obstrucción secundaria a HBP. No debemos olvidar que la prevalencia de la HBP en los ancianos es muy alta; aproximadamente el 40% en los varones mayores de 50 años, llegando hasta el 90% a partir de los noventa (579). Lo cierto es que los cambios hitológicos de la glándula,

ocurren al mismo tiempo que otros problemas a otros niveles que tampoco debemos olvidar cuando valoremos a un paciente con STUI.

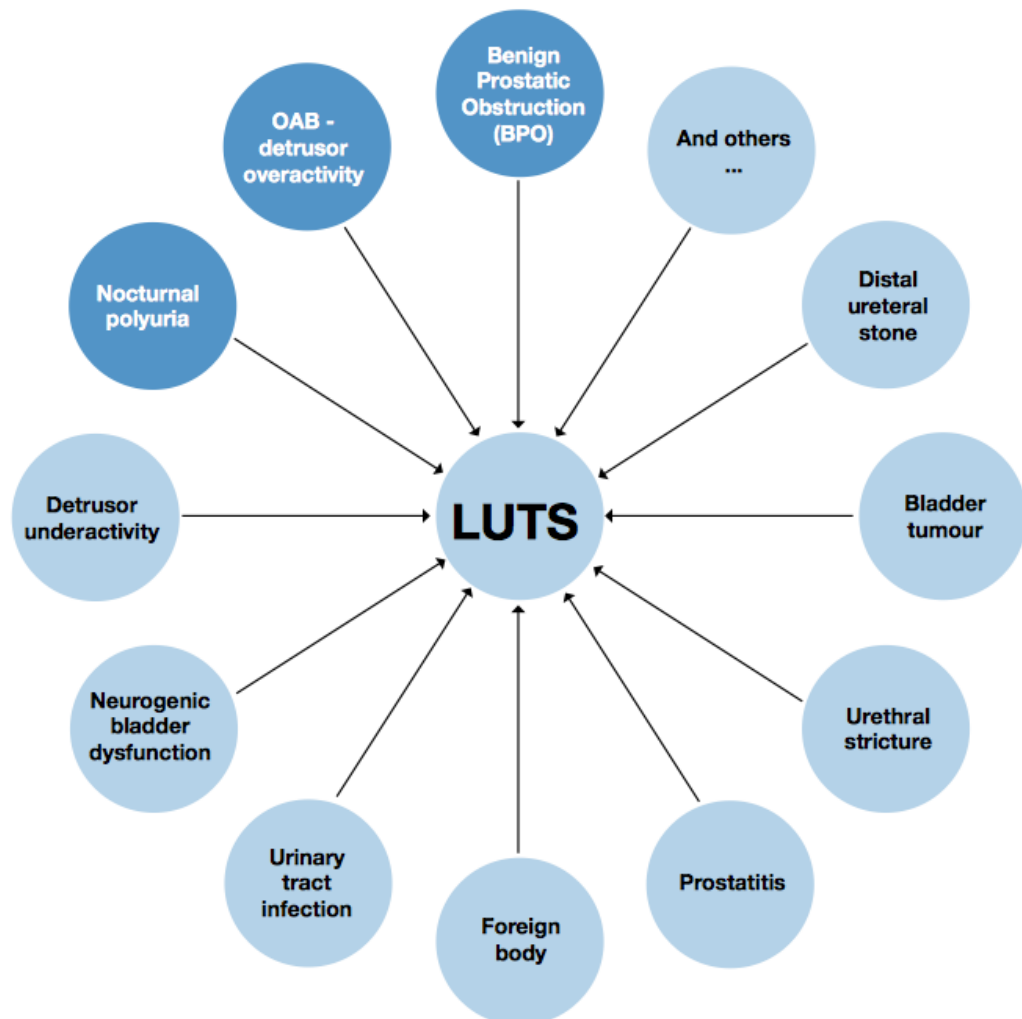


Figura 53. Causas de STUI en el varón (578).

Dentro de los factores mas importantes en la fisiopatología de los STUI destacan la propia HBP, el tono adrenérgico del músculo liso, la inflamación, los cambios ultraestructurales por envejecimiento del músculo detrusor, la disfunción urotelial, las alteraciones en la expresión de los receptores muscarínicos y la aterosclerosis (580, 581).

El impacto en la calidad de vida provocado por los síntomas secundarios a HBP es importante (582-584), ya que esta empeora conforme lo hacen los síntomas.

3.3.2 Síntomas de llenado, vaciado y postmiccionales:

Los STUI se clasifican en 3 grupos; síntomas de llenado, de vaciado y posmiccionales (585):

- Síntomas de llenado:
 - Urgencia
 - Nicturia
 - Frecuencia
 - incontinencia.
- Síntomas de vaciado:
 - Chorro débil
 - Micción en regadera
 - Chorro intermitente
 - Retardo
 - Esfuerzo miccional
 - Goteo miccional.
- Síntomas postmiccionales:
 - Sensación de vaciado incompleto
 - Goteo posmiccional.

Es la nicturia el síntoma que mas frecuentemente lleva a los pacientes a la consulta del médico de Atención Primaria (586). En el estudio EpiLUTS (587), llevado a cabo por via internet en USA, Reino Unido y Suecia en 14.139 varones mayores de mas de 40 años, se examinó la prevalencia y las molestias específicas de los STUI. Al menos el 71% de los varones refirió al menos un síntoma de llenado, vaciado y/o postmiccional. Casi la mitad de ellos refirieron síntomas de mas de un grupo sintomático, siendo la asociación mas frecuente la que contenia todos los grupos (vaciado, llenado y postmiccionales) en un 24,3% de los casos. La asociación de nicturia, aumento de la frecuencia miccional y sensación de vaciado incompleto es la triada que tiene un impacto mas negativo en la calidad de vida de los varones con STUI (586, 588).

3.3.3 Indiciaciones quirúrgicas:

Cualquier técnica quirúrgica que realicemos sobre la próstata, ya sea por patología benigna o maligna, puede tener como consecuencia una incontinencia urinaria asociada a contracciones no inhibidas en el estudio urodinámico (589). Tras una resección transuretral o una adenomectomía se ha observado disfunción vesical con hiperactividad del detrusor en el 56 y 97% de los casos. El 58% al 80% de los pacientes con obstrucción prostática secundaria a crecimiento prostático benigno muestran alteraciones en su calidad miccional, de los cuales hay persistencia de los síntomas tras la intervención entre el 18-59%. Cabe destacar también que aproximadamente entre el 13% y el 32% de los pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical, presentan inestabilidad del detrusor.

En ocasiones es la propia cirugía la que puede desencadenar una disfunción vesical (590). La incontinencia tras una resección transuretral de próstata, podría ser secundaria a una disfunción vesical (75%), disfunción esfinteriana o no se identifica causa (20% y 5%, respectivamente).

Pasamos a desglosar las intervenciones mas comunes para el tratamiento de la HBP con STUI:

- **Resección transuretral de próstata (RTUP):** desde sus inicios en los años 30 del siglo pasado, los principios básicos de la intervención no han cambiado. Consiste en la resección del adenoma de próstata que dificulta la salida de la orina en la vejiga. Es considerada una técnica válida para el tratamiento de próstatas con un volumen entre 30 y 80 mL, si bien el límite superior a partir del cual no podría llevarse a cabo no está definido, depende tanto de la experiencia y velocidad del cirujano, como de los tamaños del resector (591).



Figura 54. Resección transuretral de próstata (592).

La incisión transuretral de próstata, consiste en la reducción de la obstrucción mediante uno o dos cortes en el parénquima y la cápsula prostática sin reseca tejido. Estaría indicada para el tratamiento de obstrucciones secundarias a próstatas menores de 30 mL y sin presencia de lóbulo medio.

La RTU de próstata proporciona buenos resultados clínicos en estudios de largo seguimiento (mas de 20 años) (593). El fracaso de la técnica está mas asociado a alteraciones en la contractilidad del detrusor que a obstrucción secundaria (594). En un análisis con seguimiento a 5 años se obtuvieron mejorías en el Q_{max} de mas del 162%, reducción en el IPSS de mas del 70% y mejoría en los cuestionarios de calidad de vida del 69%. La mejora en el residuo postmiccional fue superior al 77% (595).

La necesidad de un segundo procedimiento tras la RTU de próstata incluyendo nueva RTU de próstata, uretrotomía e incisión del cuello de la vejiga aumenta conforme pasa el tiempo, así se han descrito tasas de retratamiento del 5,8%, 12,3% y 14,7% a 1, 5 y 8 años (596) . La probabilidad de un segundo tratamiento ha sido evaluada por Lourenco y colaboradores reportando que es mayor tras incisión transuretral que tras RTU próstata (18,4% frente a 7,2%) (597). Dentro de las complicaciones intra- y peri-operatorias la mortalidad es baja, siendo inferior al 0,25%.

El síndrome de RTU se sitúa en torno al 1,1%, es producido por una sobrecarga volémica por el paso de solución de lavado a la circulación (provocando hipertensión e hiponatremia), además la absorción de glicina puede tener toxicidad a nivel neurológico, miocárdico y renal, dado que es un

neurotransmisor inhibitor con receptores a nivel de retina, tronco cerebral, médula y otras partes del sistema nervios central (598). Es asociado sobre todo al excesivo sangrado durante la intervención, tiempo quirúrgico excesivo, próstatas de gran tamaño y el consumo de tabaco (599-601). Puede aparecer a los 15 minutos de comenzar la intervención o incluso pasadas 24 horas después de la cirugía. La mortalidad estimada está en torno al 25 % (602).

Destacan las siguientes complicaciones a largo plazo:

1. Incontinencia urinaria: la incontinencia urinaria de esfuerzo varia del 1,8% tras incisión transuretral al 2,2% tras RTUP (603, 604).
2. Estenosis del cuello vesical y constricción uretral: varia entre el 3,8% tras RTUP y 4,1% tras incisión transuretral (599). En alguna revisión sistematica se ha llegado a reportar hasta un 8,7% de constricción tras incisión transuretral (603).

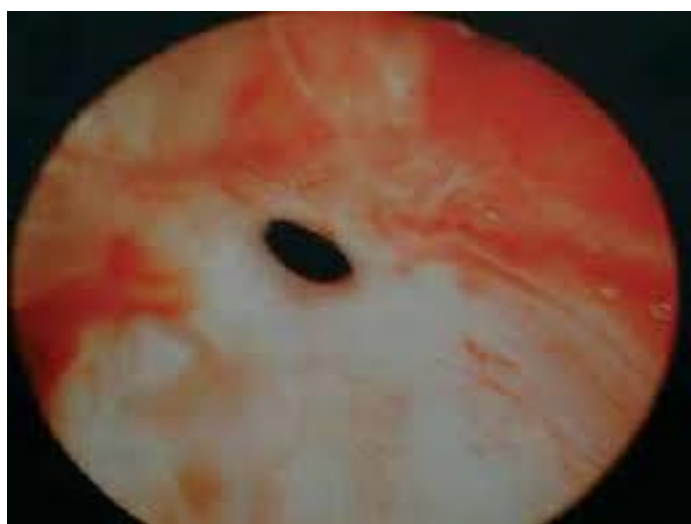


Figura 55. Estenosis del cuello vesical (605).

3. Función sexual: la alteración mas frecuente suele ser la eyaculación retrógrada, hasta en un 65,4% de las ocasiones, siendo mucho menor en el caso de incisión transuretral (18,2%) (599). No parece haber una relación clara de la aparición de disfunción eréctil tras RTU, parece mas bien causa de otros factores como la edad, lo que condiciona de manera mas importante su aparición (606).

El uso de resectores bipolares, permite que el efecto de la energía sea completamente local, no tiene que viajar a través del cuerpo. Permiten la irrigación con un medio conductor salino, aportando unos resultados funcionales

similares al resector monopolar (607-611), con una tasa de complicaciones menor que con el resector monopolar, estudios con seguimiento a mas largo plazo son necesarios. Al usar suero salino no se han descrito síndrome RTU, asociándose a menor índice de transfusión por sangrado intraoperatorio. El resto de complicaciones, como las estenosis de uretra o la contractura del cuello vesical y la función sexual no parecen diferir mucho de la RTUP monopolar (612-615).

- Adenomectomía: hay dos técnicas descritas para extracción del adenoma mediante cirugía abierta, una con apertura vesical (técnica de Freyer) y otra a través de la cápsula prostática (técnica de Millin). Encontraríamos las siguientes indicaciones para la intervención:
 - Retención urinaria refractaria
 - Infección urinaria recurrente
 - Hematuria recurrente (a pesar de tratamiento con inhibidores de al 5-alfa-reductasa)
 - Insuficiencia renal
 - Cálculos vesicales.

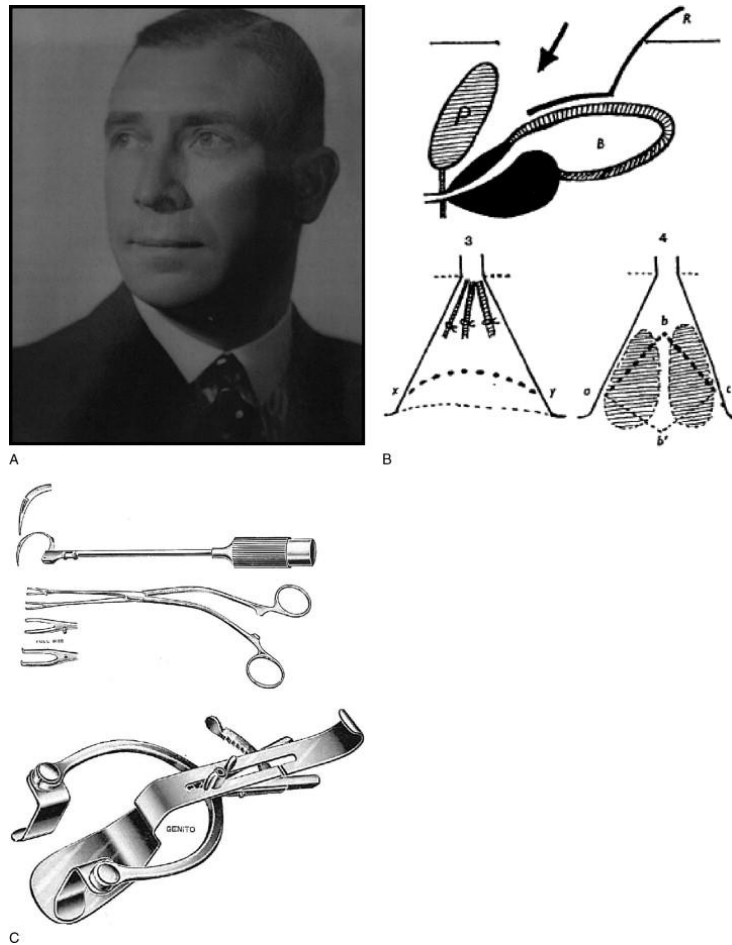


Figura 56. A) imagen de Terence Millin del Royal College of Surgeons en Irlanda, B) dibujos originales de la publicación inicial del Dr. Millin, aproximación retropúbica y ligadura del complejo venoso dorsal, C) Instrumentos de la técnica de Millin (616).



Figura 57. Adenoma de próstata enucleado por vía transvesical tipo Freyer. Cortesía del Dr. Ángel Gil.

Suele ser el tratamiento de elección para el tratamiento de los adenomas de gran tamaño (> 80-100 mL) (578). En ausencia de técnicas láser, es la técnica más efectiva para el tratamiento de grandes adenomas, aunque también es de las más invasivas.

La mortalidad es menor al 0,25% en las series actuales (617), siendo la necesidad de transfusión entre el 7-14%. La probabilidad de incontinencia tras el procedimiento es próxima al 10% (618) y el riesgo de estenosis de uretra o contractura del cuello vesical se sitúa en torno al 6% (619, 620).

- Enucleación con láser de holmio (HoLEP) y resección de la próstata con láser de holmio: usado en otros campos de la urología, como el tratamiento de cálculos. La longitud de onda de este láser se absorbe intensamente por el agua, por lo que la coagulación del tejido y la necrosis resultante está en torno a 3-4 mm (621).

El procedimiento quirúrgico básicamente consiste en la enucleación del adenoma proatático y posterior fragmentación del tejido en la vejiga mediante el uso de un morcelador (622, 623). Habitualmente se suele utilizar la resección para próstatas de menos de 60 mL y la enucleación para las mayores. Los pacientes tratados con medicación anticoagulante y/o retención urinaria podrían tratarse en casos seleccionados, ya que el riesgo de sangrado es mucho menor (624).

Al comparar con RTUP hay resultados funcionales documentados iguales o incluso mejores (625). La complicación más habitual suele ser la disuria, que suele ocurrir en en torno al 10% de los casos (626, 627). Teniendo siempre en cuenta que no disponemos de estudios a largo plazo (En estudios retrospectivos con más de 10 años de seguimiento, los resultados funcionales y las tasas de reintervención se mantienen) (628), en comparación con RTUP, la momento de retirada de la sonda y la estancia hospitalaria son menores, la pérdida sanguínea y necesidad de transfusión también es menor con éste láser (629), siendo los resultados funcionales muy similares (619). Tampoco se han encontrado diferencias al comparar con RTU en cuanto a la aparición de estenosis uretrales (2,6% HoLEP vs 4,4% RTUP), incontinencia urinaria de esfuerzo (1,5% vs 1,5%) y necesidad de reintervención (4,3% vs 8,8%) y el tiempo quirúrgico suele ser más largo que la RTUP (629).

Al comparar el procedimiento con la adenomectomía, los resultados funcionales son similares con índices de reintervención a 5 años también bastante parecidos (5% frente a 6,7%) (630, 631).

- Vaporización de la próstata con láser verde de 532 nm (“Greenlight”): la vaporización se consigue mediante un aumento de la temperatura (50-100 °C), tras aplicar la energía láser. La energía láser es absorbida por la hemoglobina, pero no por el agua. Usamos una fibra láser de radiación lateral con un haz de reflexión a 70° y un cistoscopio con deflexión a 30°. Durante la intervención se irriga solución salina o agua fría. Hay tres tipos diferentes de láseres; 80-W (KTP; potasio Titanilo-fosfato), 120-W HPS (LBO; litio triborato), y 180-W XPS (LBO), en función de la energía máxima aplicada.

La técnica consiste en vaporizar el tejido mediante una técnica de barrido, empezando por el cuello de la vejiga y continuando por los lóbulos laterales y el vértice (632).

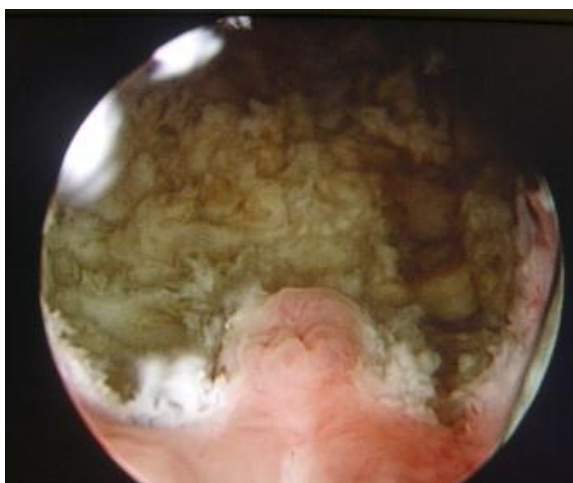


Figura 58. Tejido vaporizado con láser verde (633).

Los resultados son comparables a la RTUP en términos de mejoría sintomática subjetivas y objetivas (634). El índice de estrecheces uretrales y constricción del cuello de la vejiga se sitúa en torno al 4,4% y el 3,6% y generalmente suele usarse para próstatas de menor tamaño, como en el caso anterior no disponemos de resultados comparativos a largo plazo. A su favor tiene que la vaporización es más segura que la RTUP, con unos tiempos de sonda y estancia hospitalaria menores (635-637). En un metanálisis publicado en 2012, el tiempo operatorio fue mayor en los pacientes tratados con láser verde, si bien el tiempo de cateterismo, estancia hospitalaria y necesidad de transfusión fueron

menores que los pacientes tratados con RTUP. No se encontraron diferencias en cuanto a retención postoperatoria, infecciones, estenosis del meato, estenosis de uretra o estenosis del cuello vesical (638).

- Vaporización de la próstata con láser de Diodo y Tulio: se puede usar para enucleo o vaporizar en próstata, se he evaluado en pocos ensayos clínicos (639). basándose en el hecho de la ausencia de ensayos clínicos y los datos controvertidos de retratamiento las Guías Clínicas europeas no lo recomiendan para el tratamiento de la obstrucción benigna de próstata. No disponemos de datos que nos permiten extraer conclusiones a largo plazo, aunque si parecen ser seguros y con resultados objetivos y subjetivos aceptables (640-642).

Dentro de las terapias emergentes para el tratamiento de la obstrucción prostática tenemos la inyección de etanol al 95-98% en el parénquima prostático por via transuretral (643), transperineal o transrectal (644-646), el seguimiento publicado en la mayoría de trabajos es corto y no es bien conocido su efecto pasado mas de un año, estimándose el índice de retratamiento en torno al 41% (647). Dentro de los efectos adversos encontrados tenemos el dolor perineal o abdominal, hematuria, sintomatología de llenado, retención o epididimitis. Como complicaciones graves destaca la necrosis del cuello vesical pudiendo requerir de una cistectomía para su resolución (648).

Las inyecciones de toxina botulínica en el tejido prostático se cree que pueden producir apoptosis de las células prostáticas, inhibición neuronal e inhibición de los receptores alfa-adrenérgicos, contribuyendo a la relajación de la musculatura del músculo liso (319, 649-651). La inyección de la toxina se puede hacer como en el caso anterior por via transperineal, transuretral o trasrectal. Las dosis usadas varían de 100-300 U de Botox ® y 300-600 U de Dysport ® y la dilución es de variable también; 25-50 U Botox ®/mL y 75 U de Dysport ®/mL. En una revisión de 20 estudios (652), se encontró mejoría en el IPSS en 13 y del Q max en 14. La reducción del tamaño prostático se demostró de forma estadísticamente significativa en 18 estudios, con un efecto variable de 3-30 meses. La necesidad de retratamiento con toxina botulínica tipo A llegó a ser del 29%.

Los principales efectos adversos secundarios a la inyección con toxina botulínica tipo A fueron la hematuria, epididimitis, prostatitis, junto son efectos adversos tipo 2-3 en el 35% de los pacientes (652). No pareció influir en la función sexual de los pacientes y la necesidad de cateterismo uretral o CVI fue entre 1 semana y un mes (653-656).

Puede que las inyecciones con toxina botulínica sean una alternativa para el tratamiento de la obstrucción secundaria a hiperplasia benigna de próstata en un futuro, aunque los datos de los que disponemos hasta ahora no incluyen a muchos pacientes y el seguimiento es a corto plazo.

3.3.4 Resultados funcionales del tratamiento quirurgico de la hiperplasia benigna de próstata: dificultad para pronosticar la corrección de síntomas irritativos:

El éxito del tratamiento de los síntomas dependerá de diferentes factores, así se han descrito como factores a tener en cuenta con tal fin la gravedad de los síntomas, el volumen prostático, los niveles de PSA, la presencia de enfermedades concomitantes, el estado general y las expectativas de cada paciente con respecto a los tratamientos (657).

La hiperactividad del detrusor ya está presente entre el 45% y el 50% de los pacientes con obstrucción a la salida de la orina (658). En el 20%-40% de las ocasiones tras desobstruir a los pacientes hay una persistencia de la hiperactividad vesical (659) (660). Otros autores documentan la presencia de hiperactividad en el 58% al 80% de los casos de los pacientes con obstrucción prostática secundaria a crecimiento prostático benigno, dichas alteraciones persisten tras la intervención entre el 18-59%. Cabe destacar también que aproximadamente entre el 13% y el 32% de los pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical, presentan inestabilidad del detrusor (661).

En ocasiones es la propia cirugía la que puede desencadenar una disfunción vesical (590). La incontinencia tras una resección transuretral de próstata, podría ser secundaria a una disfunción vesical (75%), disfunción esfinteriana o no se identifica causa (20% y 5%, respectivamente).

Es difícil establecer que parámetros que podemos asociar a una persistencia de hiperactividad del detrusor tras la desobstrucción quirúrgica. Antunes y colaboradores, en un estudio prospectivo con 45 pacientes a los que se les realizaba estudio urodinámico antes y después de RTUP, concluyeron que la edad avanzada de los pacientes junto a una baja capacidad cistomanométrica máxima eran, asociadas a la presencia de contracciones no inhibidas precoces y de gran amplitud, los factores que pueden predecir la persistencia de la hiperactividad del detrusor una vez los pacientes son desobstruidos (662).

Es importante establecer en que pacientes puede haber un problema neurológico de base y en cuales no, esto es importante ya que la resolución de la obstrucción en los primeros no va a suponer una gran mejoría para los pacientes y en los segundos la mejoría será mayor (663).

Parece que la intensidad de los síntomas es también un factor importante a tener en cuenta, así Zhao y colaboradores han documentado mejorías en los parámetros de vejiga hiperactiva cuando los pacientes eran poco sintomáticos, siendo los resultados peores en los casos con síntomas moderados o severos (664).

Cuando valoramos la respuesta al tratamiento con toxina botulínica tras tratamiento quirúrgico de la próstata obtenemos diferentes respuestas. Se cree que los cambios producidos en el músculo detrusor provocados por una obstrucción prostática de larga evolución hacen que la respuesta al tratamiento con toxina botulínica sea mucho menor, así se ha documentado una escasa respuesta a la toxina botulínica en tan solo el 11% tras RTU de próstata. En pacientes tratados de cáncer de próstata con hiperactividad vesical tras cirugía, radioterapia o ambas el porcentaje de éxito de forma general fue del 29% tras el tratamiento con toxina (572).

II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.Hipótesis

Los diagnósticos secundarios influyen en la eficacia del tratamiento con toxina botulínica en vejiga hiperactiva.

2.Objetivos

1.Conocer la edad, el índice de masa corporal y el perfil de diagnósticos secundarios y condiciones en pacientes con vejiga hiperactiva que son tratados con toxina botulínica.

2.Conocer la relación entre la dosis administrada de toxina botulínica por vejiga hiperactiva y la respuesta al tratamiento.

3.Conocer la influencia de los diagnósticos secundarios en los resultados del tratamiento de mujeres con vejiga hiperactiva que han recibido toxina botulínica.

4.Conocer la influencia de los diagnósticos secundarios en los resultados del tratamiento de varones con vejiga hiperactiva que han recibido toxina botulínica.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. Generalidades

Se realiza un estudio multicéntrico observacional de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 386 pacientes tratados por vejiga hiperactiva con toxina botulínica inyectada intravesical.

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

Los pacientes fueron atendidos en la Clínica Urológica de Plaza España (Salamanca), Hospital General Santísima Trinidad (Salamanca), Hospital Virgen del Castañar de Béjar y Hospital Universitario de Salamanca.

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboraron los cuadernos de recogida de datos, registrando los siguientes:

- Edad del paciente.
- Sexo.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Tiempo de seguimiento (en meses).
- Dosis de toxina inyectada.
- Diagnósticos secundarios médicos.
- Antecedentes quirúrgicos.
- Tratamientos concomitantes.

Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

2. Instalaciones

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3.Método

3.1.Selección muestral

La selección muestral se obtiene de los pacientes tratados por síndrome de vejiga hiperactiva en los centros asistenciales mencionados tomando como referencia la fecha de diciembre de 2015 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva y retrospectiva a todos los pacientes tratados hasta obtener un tamaño muestral adecuado.

3.2.Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. En los pacientes en los que se diagnostica vejiga hiperactiva, son informados del carácter benigno pero crónico y de diverso manejo de su enfermedad. Se les informa de las posibilidades terapéuticas: tratamiento del comportamiento, reeducación vesical, fisioterapia, suplementos alimenticios vía oral, anticolinérgicos, beta 3 agonistas, neuromodulación o toxina botulínica entre otras. Se les informa que sus datos clínicos pueden ser susceptibles de ser utilizados para realizar estudios clínicos en grupos de investigación multidisciplinarios. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados para estudios clínicos cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011. Todos los pacientes firman el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

Posteriormente, se selecciona la muestra compuesta por aquellos pacientes tratados con toxina botulínica inyectada intravesicalmente: muestra general o grupo general (GG).

3.3.Grupos de estudio

Se distinguieron dos grupos:

Grupo A (GA): Pacientes mujeres tratadas por síndrome de vejiga hiperactiva mediante la inyección intravesical del toxina botulínica: n= 262.

Grupo B (GB): Pacientes varones tratados por síndrome de vejiga hiperactiva mediante la inyección intravesical del toxina botulínica: n= 124.

En cada grupo se distinguen 3 subgrupos:

a): pacientes con resultado “exitoso” del tratamiento, consiguiéndose un control de los síntomas de vejiga hiperactiva de forma satisfactoria y sin necesidad de reinyección de más toxina botulínica.

b): pacientes con resultado “temporal” de éxito del tratamiento, consiguiéndose un control adecuado de los síntomas, pero que precisa de reinyecciones.

c): pacientes con resultado “fracaso” del tratamiento, no consiguiéndose ningún efecto en el control de los síntomas atribuible al tratamiento.

3.4. Variables estudiadas

3.4.1.-Edad del paciente.

3.4.2.-Sexo.

3.4.3.-Índice de masa corporal (IMC) calculado según la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

3.4.4.-Tiempo de seguimiento (en meses).

3.4.5.-Dosis de toxina inyectada medida en Unidades según ficha técnica de BOTOX® Unidades Allergan© polvo para solución inyectable: 50; 100 ó 200 Unidades Allergan (312).

3.4.6.Diagnósticos secundarios, antecedentes quirúrgicos, antecedentes ginecológicos y obstétricos, tratamientos concomitantes, hábitos tóxicos.

3.4.7.-La variable respuesta al tratamiento se midió con el resultado informado por el paciente en las visitas de seguimiento. Se distinguieron 3 posibles respuestas:

a): pacientes con resultado “exitoso” del tratamiento, consiguiéndose un control de los síntomas de vejiga hiperactiva de forma satisfactoria y sin necesidad de reinyección de más toxina botulínica.

b): pacientes con resultado “temporal” de éxito del tratamiento, consiguiéndose un control adecuado de los síntomas, pero que precisa de reinyecciones.

c): pacientes con resultado “fracaso” del tratamiento, no consiguiéndose ningún efecto en el control de los síntomas atribuible al tratamiento.

3.5. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la respuesta al resultado del tratamiento de la vejiga hiperactiva mediante inyección de toxina botulínica y en relación a los diagnósticos secundarios o condiciones concomitantes, obteniendo un n mínimo por grupo de 15 (Ahnn and Anderson 1995).

4. Consentimientos informados

Todas los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (665).

5. Análisis estadístico

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman.

Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007.

6.Conflicto de intereses

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

IV.RESULTADOS

1.EDAD.

1.01.EDAD en la muestra general (grupo general: GG).

La Edad media fue 63.04 años, SD 16.82, mediana 68, rango 17-84 (figura 59).

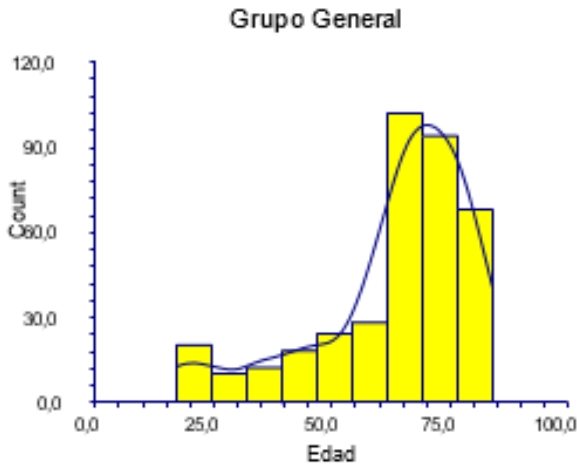


Figura 59. Distribución de la edad en la muestra general.

1.02.EDAD en grupos GGa, GGb

La tabla 13 y las figuras 60 y 61 muestran la edad en los grupos. La edad en GG fue inferior en el grupo GGb ($p=0,0000001$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GGa	66.02	13.91	69	19-83
GGb	52.79	21.71	60.5	17-84
GGc	62.33	17.15	65	22-83

Tabla 13. Edad en GGa, GGb, GGc.

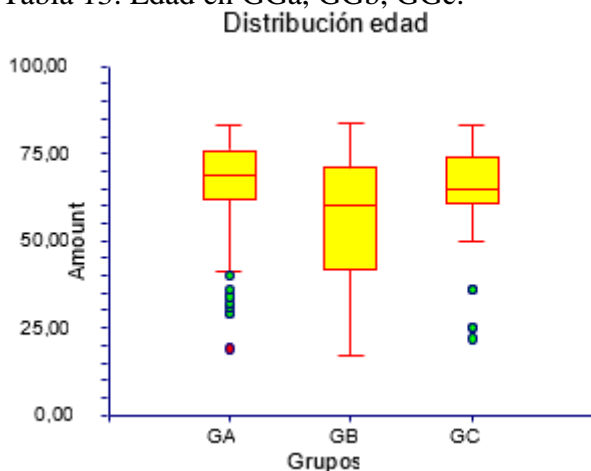


Figura 60. Distribución de la edad.

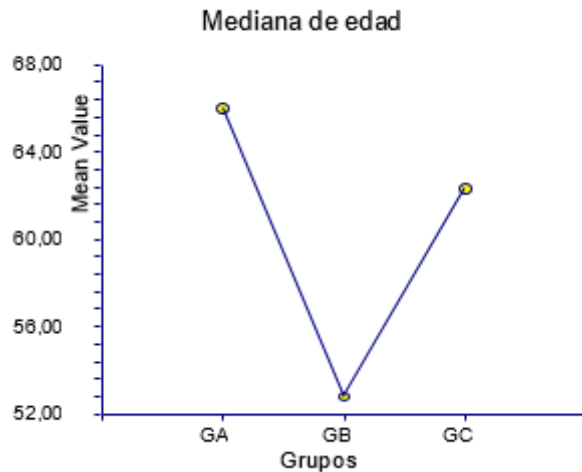


Figura 61. Media de la edad tiempo.

1.03.EDAD en grupo GA.

1.03.1. EDAD en grupos GAa, GAb,GAc

La edad media fue 63.63 años, SD 15.35, mediana 67, rango 19-83 (figura 62).

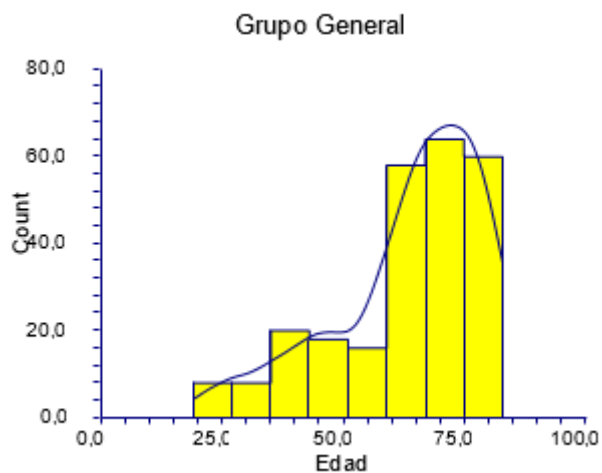


Figura 62. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 14 y las figuras 63 y 64 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencia en la edad en GA ($p=0,057982$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GAa	65.03	14.81	69	19-83
GAb	60.25	10.93	62	42-75
GAc	59.63	18.63	65	22-83

Tabla 14. Edad en GAa, GAb, GAc.

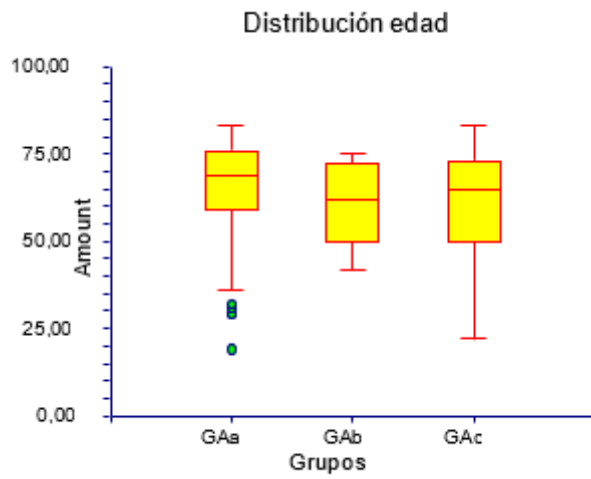


Figura 63. Distribución de la edad.

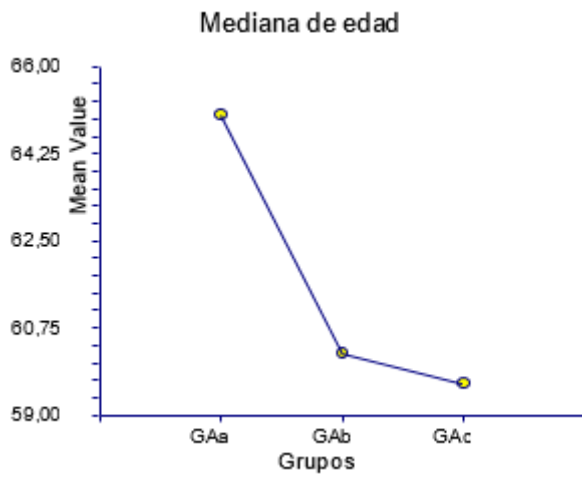


Figura 64. Media de la edad tiempo.

1.04.EDAD en grupo GB.

1.04.1EDAD en grupos GBa, GBb,GBc

La Edad media fue 61.83años, SD 19.48, mediana 68, rango 17-84 (figura 65).

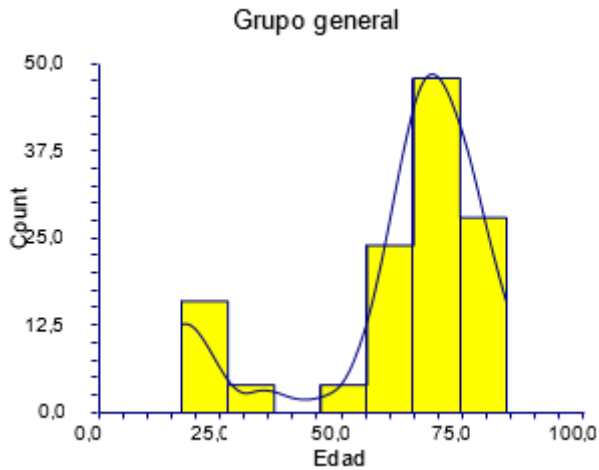


Figura 65. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 15 y las figuras 66 y 67 muestran la edad en los grupos. La edad en GB fue inferior en el grupo GBb ($p=0,0000001$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GBa	68.87	10.50	69.5	34-81
GBb	48.72	24.95	60	17-84
GBc	69.75	9.01	68	61-82

Tabla 15. Edad en GBa, GBb, GBc.

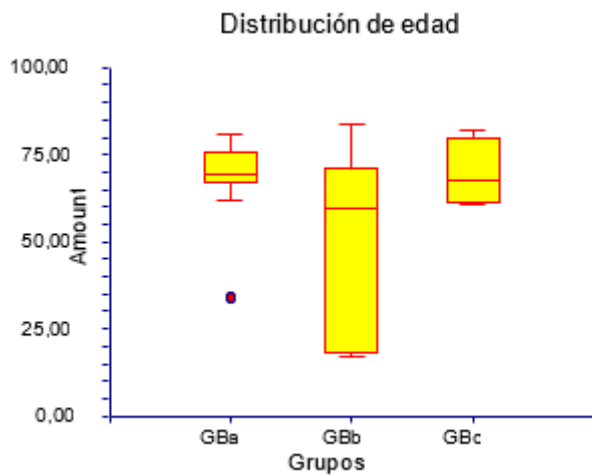


Figura 66. Distribución de la edad.

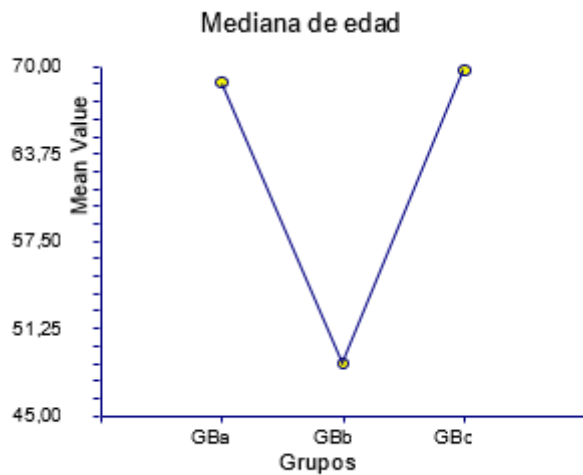


Figura 67. Media de la edad tiempo.

1.05.EDAD en grupo GAa y GBa.

La Edad media fue 66.02 años, SD 13.91, mediana 69, rango 19-83 (figura 68).

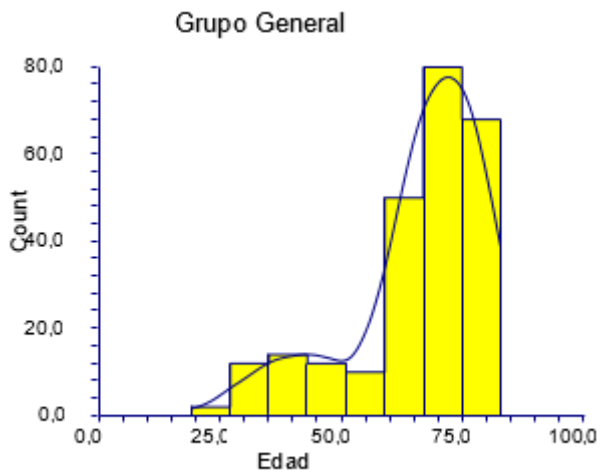


Figura 68. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 16 y la figura 69 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencia en la edad en los grupos exitosos ($p=0,056835$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GAa	65.03	14.81	69	19-83
GBa	68.87	10.50	69.5	34-81

Tabla 16. Edad en GAa, GBa.

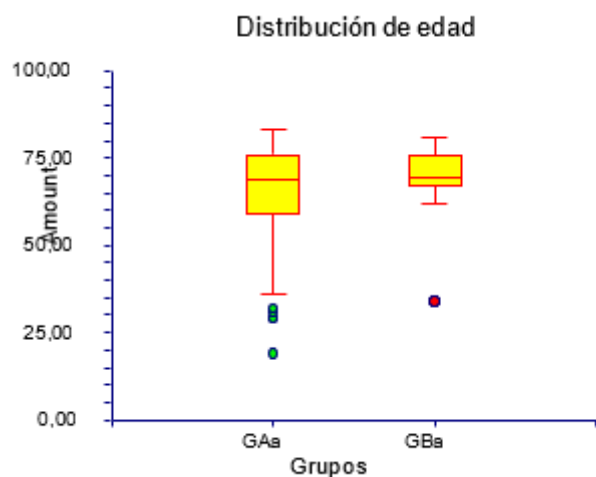


Figura 69. Distribución de la edad.

1.06.EDAD en grupos GAc, GBc

La Edad media fue 62.33 años, SD 17.15, mediana 65, rango 22-83 (figura 70).

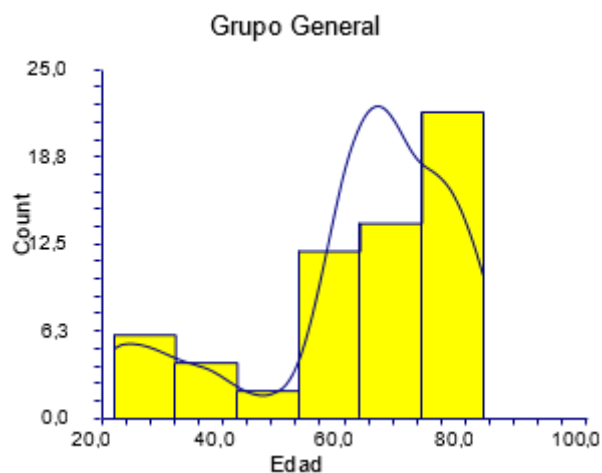


Figura 70. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 17 y la figura 71 muestran la edad en los grupos. La edad en el grupo fracaso fue inferior en el subgrupo GAc ($p=0,042348$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GAc	59.63	18.63	65	22-83
GBc	69.75	9.01	68	61-82

Tabla 17. Edad en GAc, GBc.

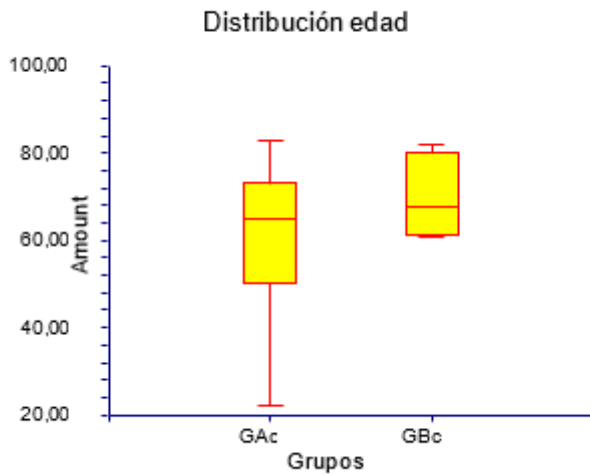


Figura 71. Distribución de la edad.

2.IMC.

2.01.IMC en grupo GG.

2.02.IMC en grupos GGa, GGb

El IMC media fue 26.14, SD 3.39, mediana 26.3, rango 17.99-37.46 (figura 72).

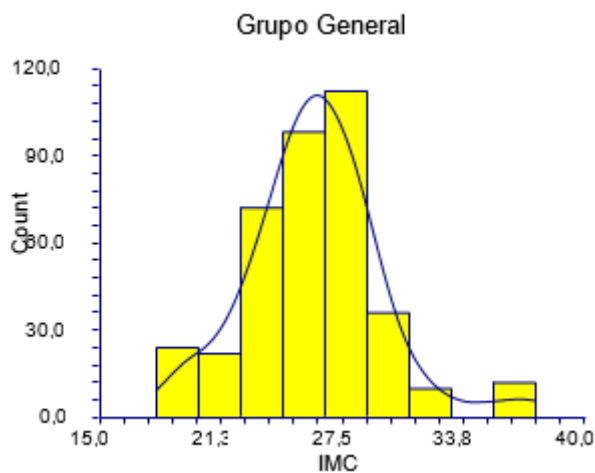


Figura 72. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 18 y las figuras 73 y 74 muestran el IMC en los grupos. El IMC en GG fue inferior en GGb ($p=0,000052$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GGa	26.28	3.60	26.04	19.23-37.46
GGb	25.73	2.99	25.81	19.30-32.05
GGc	26.03	2.87	26.81	17.99-29.97

Tabla 18. IMC en GGa, GGb, GGc.

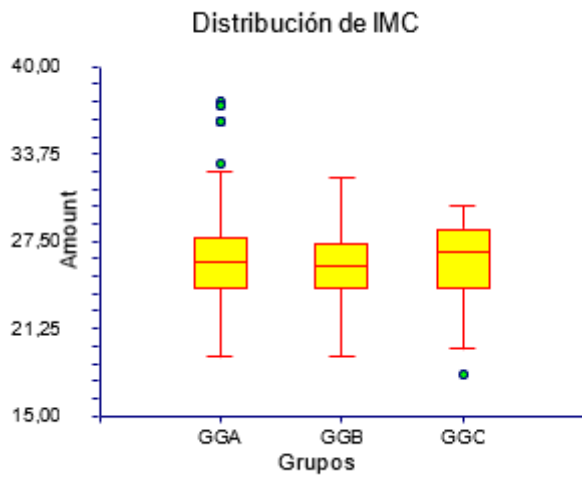


Figura 73. Distribución del IMC.

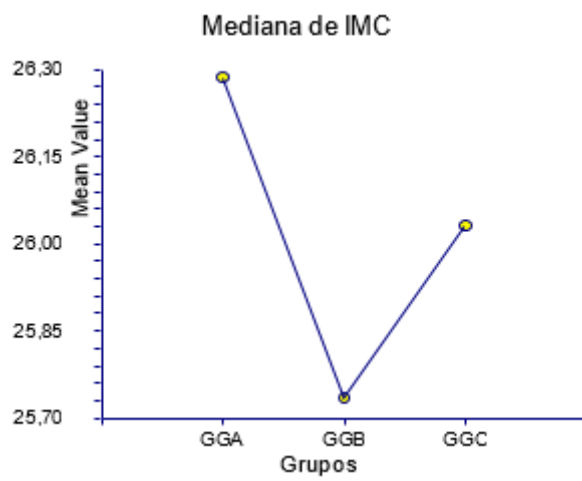


Figura 74. Media del IMC.

2.03. IMC en grupo GA.

2.03.1 IMC en grupos GAa, GAb, GAc

El IMC media fue 25.87, SD 3.68, mediana 26.04, rango 17.99-37.46 (figura 75).

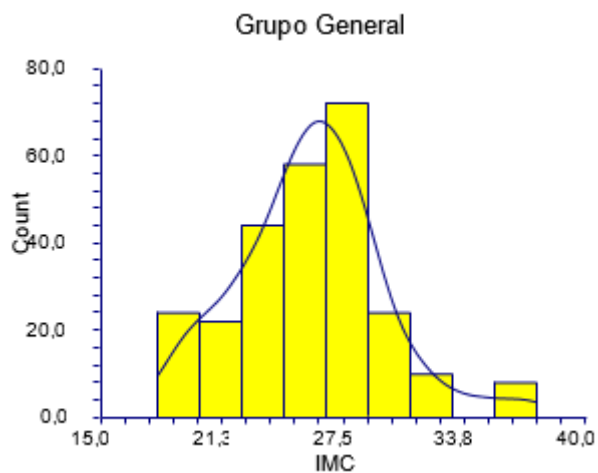


Figura 75. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 19 y las figuras 76 y 77 muestran el IMC en los grupos. No hubo diferencia en el IMC en GA ($p=0,407899$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GAa	26.03	3.74	26.04	19.43-37.46
GAb	25.03	3.99	26.17	19.23-32.05
GAc	25.63	3.23	26.81	17.99-29.97

Tabla 19. IMC en GGA, GGb, GGc.

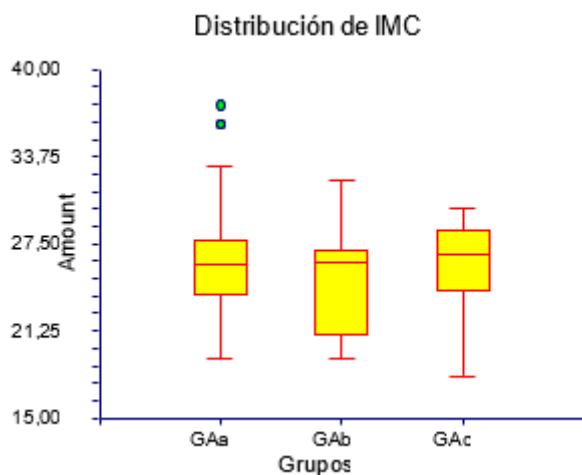


Figura 76. Distribución del IMC.

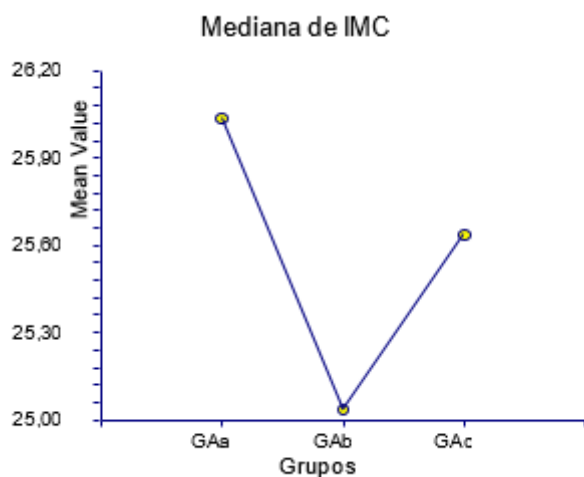


Figura 77. Media del IMC.

2.04. IMC en grupo GB.

2.04.1. IMC en grupos GBa, GBb, GBc

El IMC media fue 26.72, SD 2.61, mediana 26.3, rango 23.88-37.2 (figura 78).

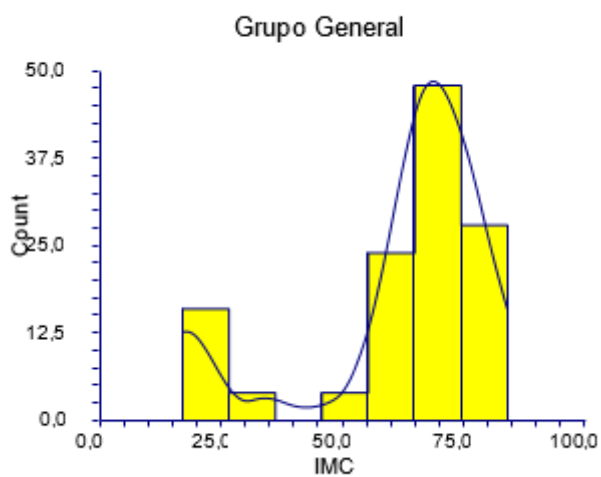


Figura 78. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 20 y las figuras 79 y 80 muestran el IMC en los grupos. El IMC en GB fue inferior en el subgrupo GBb ($p=0,0000001$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GBa	27.04	3.06	26.40	23.94-37.2
GBb	26.11	2.23	25.71	23.88-30.47
GBc	27.11	0.84	26.92	26.26-28.34

Tabla 20. IMC en GBa, GBb, GBc.

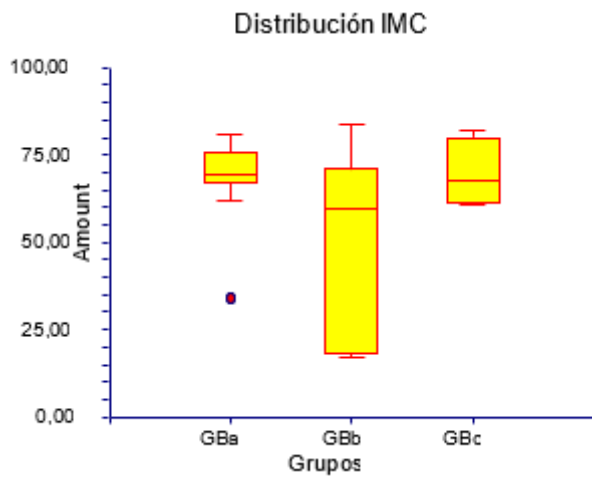


Figura 79. Distribución del IMC.

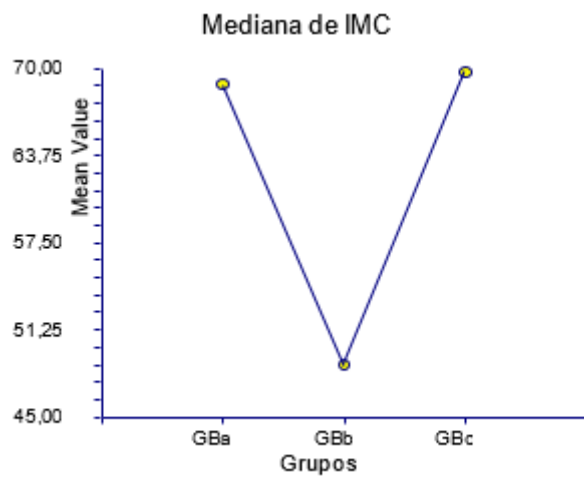


Figura 80. Media del IMC.

2.05. IMC en grupo GAa y GBa.

El IMC media fue 26.28, SD 3.60, mediana 26.04, rango 19.23-37.46 (figura 81).

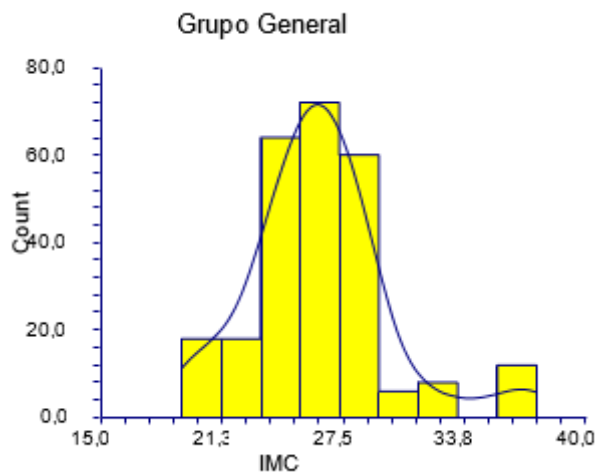


Figura 81. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 21 y la figura 82 muestran el IMC en los grupos. El IMC en exitos no hubo diferencia ($p=0,052879$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GAa	26.03	3.74	26.04	19.23-37.46
GBa	27.04	3.06	26.40	23.94-37.2

Tabla 21. IMC en GAa, GBa.

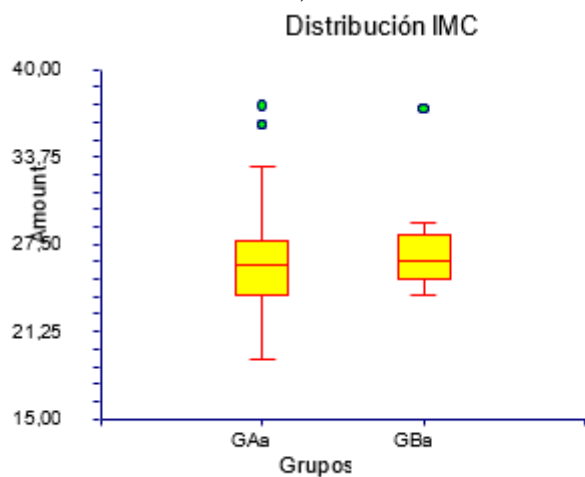


Figura 82. Distribución del IMC.

2.06. IMC en grupos GAc, GBc

El IMC media fue 26.03, SD 2.87, mediana 26.81, rango 17.99-29.97 (figura 83).

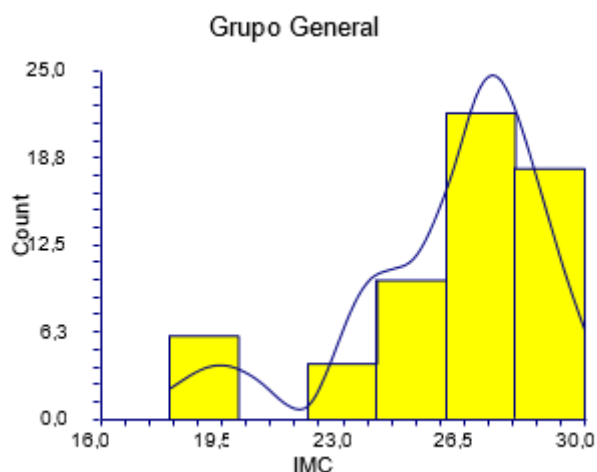


Figura 83. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 22 y la figura 84 muestran el IMC en los grupos. El IMC en fracaso, no hubo diferencia ($p=0,078695$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GAc	25.63	3.23	26.81	17.99-29.97
GBc	27.11	0.84	26.92	26.26-28.34

Tabla 22. IMC en GAc, GBc.

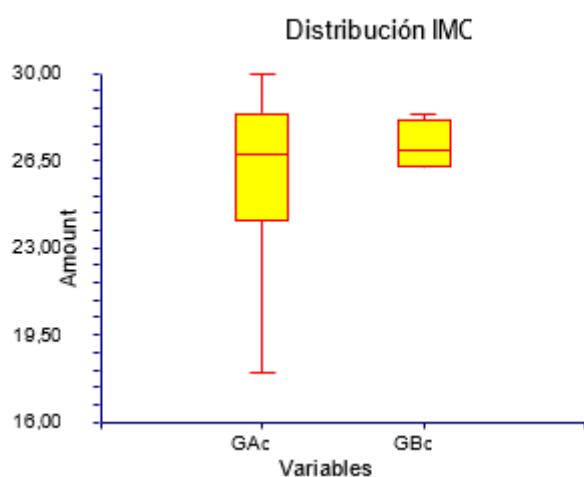


Figura 84. Distribución del IMC.

3. TIEMPO DE SEGUIMIENTO.

3.01. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupo GG.

3.02. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GGa, GGb

El tiempo de seguimiento, la media fue 43.52 meses, SD 15, mediana 36, rango 12-84 (figura 85).

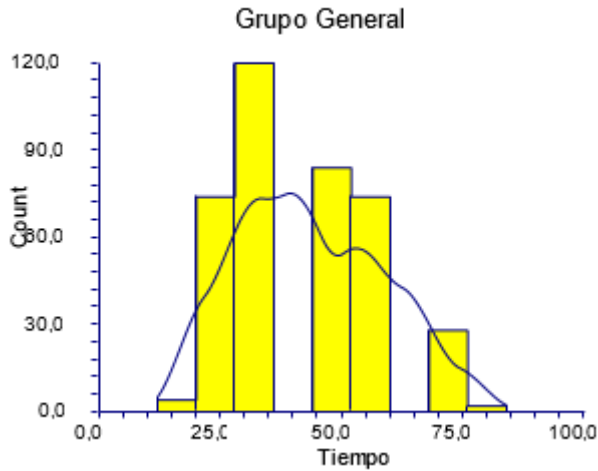


Figura 85. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

La tabla 23 y las figuras 86 y 87 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. El tiempo de seguimiento en GG fue inferior en el subgrupo GGb ($p=0,0000001$).

Grupo	tiempo de seguimiento media	Sd	Mediana	Rango
GGa	47.53	15	48	12-84
GGb	35.29	12.41	36	24-60
GGc	35.6	10.11	36.5	24.5-60

Tabla 23. Tiempo de seguimiento en GGa, GGb, GGc.

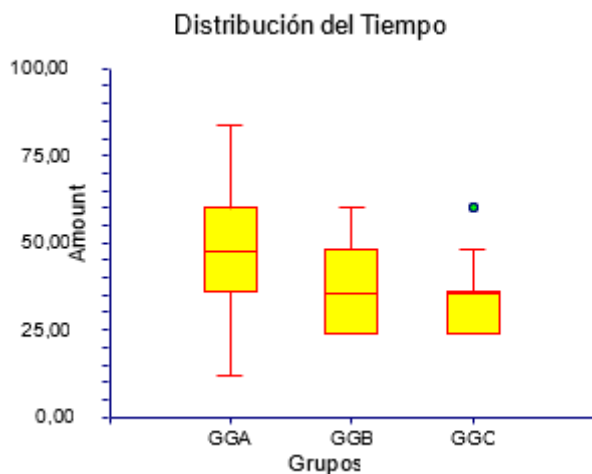


Figura 86. Distribución del tiempo de seguimiento.

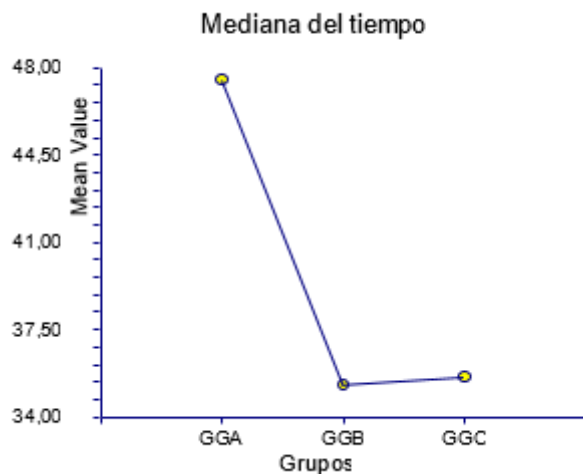


Figura 87. Media del tiempo de seguimiento.

3.03. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupo A.

3.03.1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GAa, GAb, GAc

El tiempo de seguimiento, la media fue 47.26 meses, SD 14.53, mediana 48, rango 24-84 (figura 88).

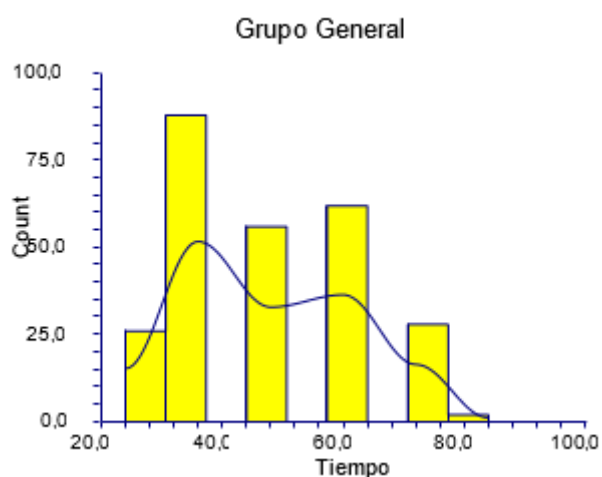


Figura 88. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

La tabla 24 y las figuras 89 y 90 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. El tiempo de seguimiento en GA fue inferior en el subgrupo GAc ($p=0,0000001$).

Grupo	tiempo de seguimiento media	Sd	Mediana	Rango
GAa	52.08	12.91	48	24.7-84
GAb	38	12.08	36	24-60
GAc	31.09	5.96	36	24-36

Tabla 24. Tiempo de seguimiento en GAa, GAb, GAc.

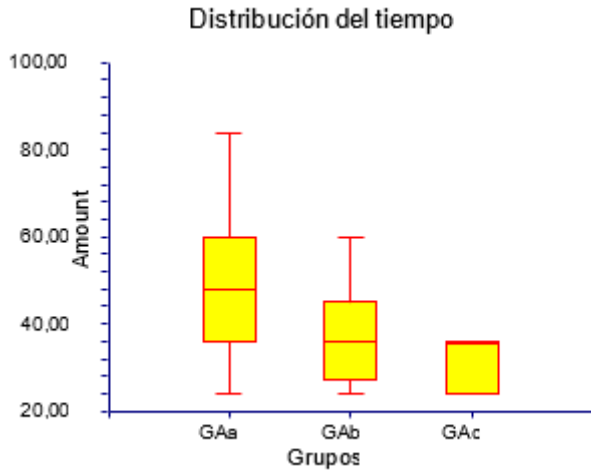


Figura 89. Distribución del tiempo de seguimiento.

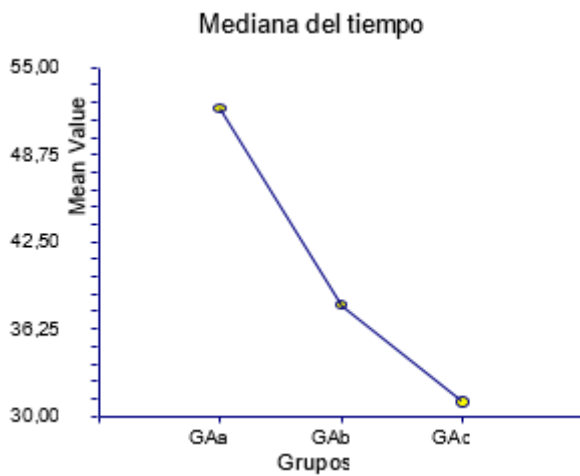


Figura 90. Media del tiempo de seguimiento.

3.04. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupo B.

3.04.1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GBa, GBb, GBc

El tiempo de seguimiento, la media fue 35.61 meses, SD 12.79, mediana 36, rango 12-60 (figura 91).

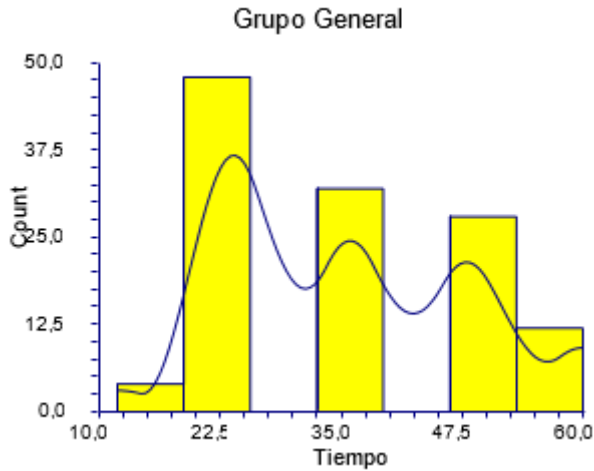


Figura 91. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

La tabla 25 y las figuras 92 y 93 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. El tiempo de seguimiento en GB fue inferior en el subgrupo GBa ($p=0,000109$).

Grupo	tiempo de seguimiento media	Sd	Mediana	Rango
GBa	33.75	12.25	36	12-60
GBb	33.81	12.48	24	24-60
GBc	48	8.76	48	36-60

Tabla 25. Tiempo de seguimiento en GBa, GBb, GBc.

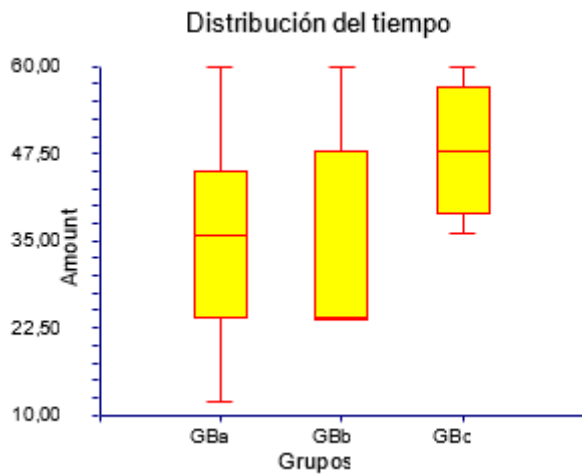


Figura 92. Distribución del tiempo de seguimiento.

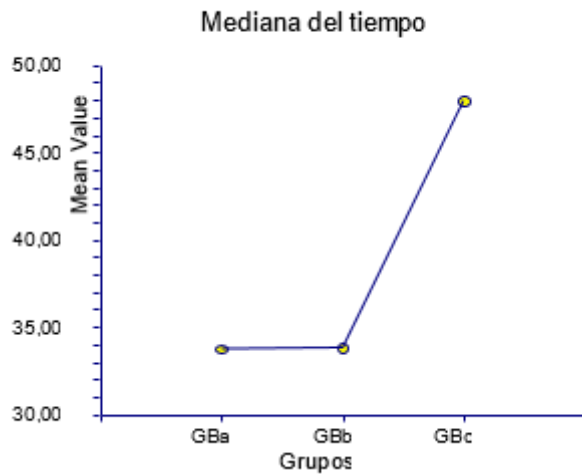


Figura 93. Media del tiempo de seguimiento.

3.05 TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GAa y GBa.

El tiempo de seguimiento, la media fue 47.53 meses, SD 15, mediana 48, rango 12-84 (figura 94).

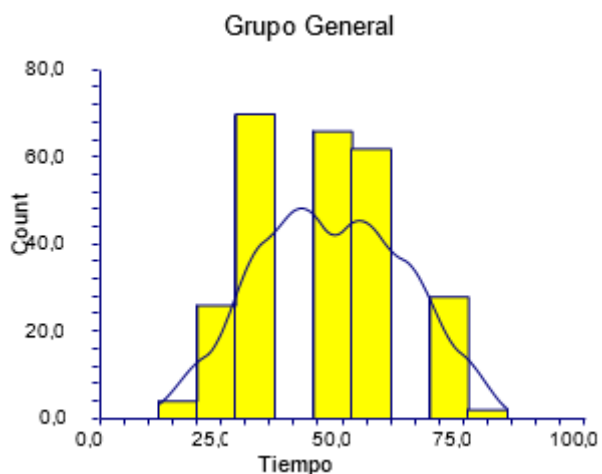


Figura 94. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

La tabla 26 y la figura 95 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. El tiempo de seguimiento en éxitos fue inferior en el subgrupo GBa ($p=0,0000001$).

Grupo	tiempo de seguimiento media	Sd	Mediana	Rango
GAa	52.08	12.91	48	24-84
GBa	33.75	12.25	36	12-60

Tabla 26. Tiempo de seguimiento en GAa, GBa.

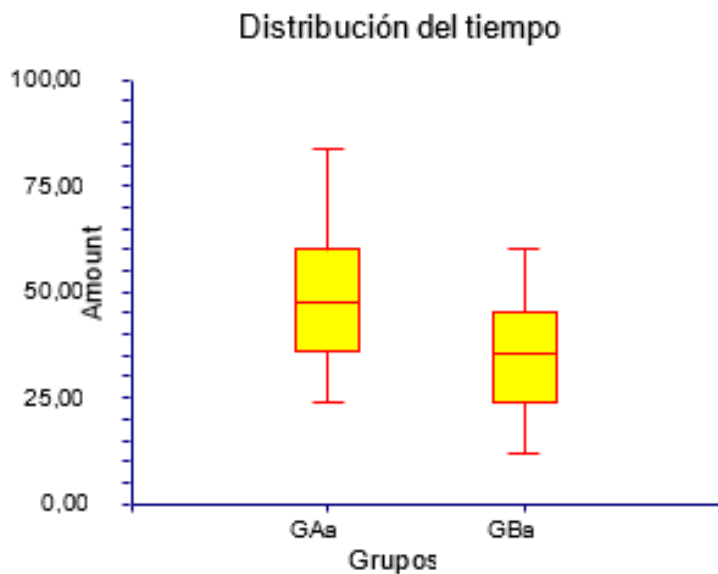


Figura 95. Distribución del tiempo de seguimiento.

3.06 TIEMPO DE SEGUIMIENTO en grupos GAc y GBc.

El tiempo de seguimiento, la media fue 35.6 meses, SD 10.11, mediana 36, rango 24-60 (figura 96).

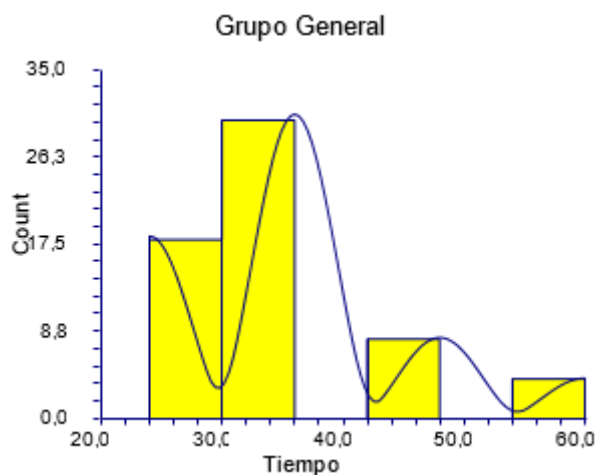


Figura 96. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

La tabla 27 y la figura 97 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. El tiempo de seguimiento en fracasos fue inferior en el subgrupo GAc ($p=0,0000001$).

Grupo	tiempo de seguimiento media	Sd	Mediana	Rango
GAc	31.09	5.96	36	24-36
GBc	48	8.76	48	36-60

Tabla 27. Tiempo de seguimiento en GAc, GBc.

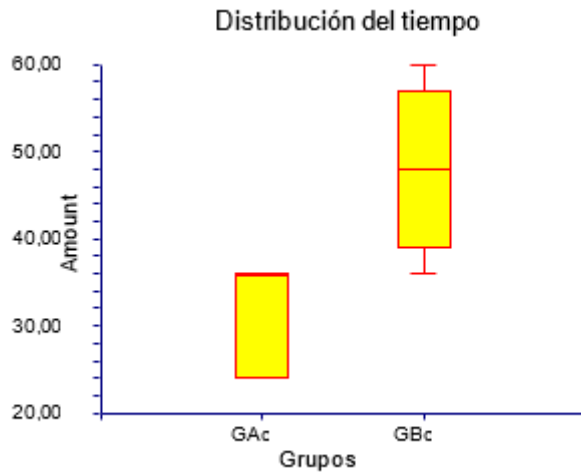


Figura 97. Distribución del tiempo de seguimiento.

4. Dosis de Toxina.

4.01. Dosis de Toxina en grupo GG.

4.02. Dosis de Toxina en grupos GGa, GGb, GGc

La Dosis de Toxina media fue 134.97 unidades, SD 39.24, mediana 100, rango 100-200 (figura 98).

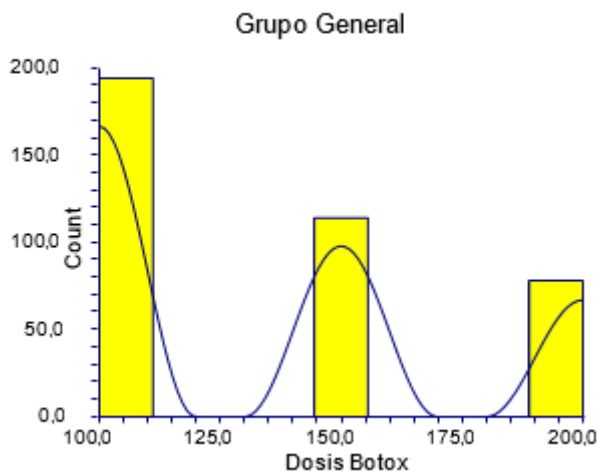


Figura 98. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

La tabla 28 y las figuras 99 y 100 muestran la Dosis de Toxina en los grupos. La Dosis de Toxina en GG fue inferior en el subgrupo GGc ($p=0,0000001$).

Grupo	Dosis de Toxina media	Sd	Mediana	Rango
GGa	132.55	38.78	100	100-200
GGb	166.17	33.94	150	100-200
GGc	110	20.16	100	100-150

Tabla 28. Dosis de Toxina en GGa, GGb, GGc.

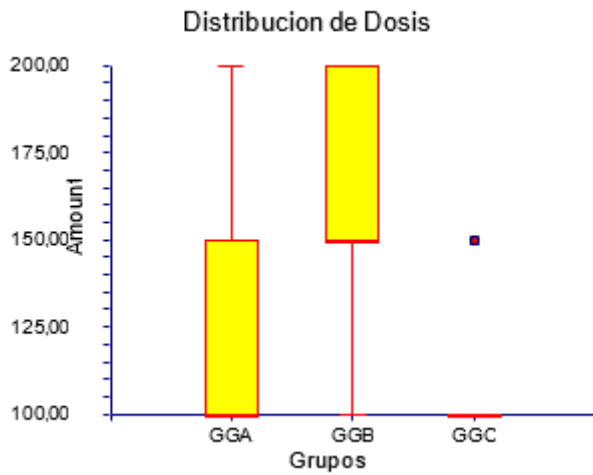


Figura 99. Distribución de la Dosis de Toxina.

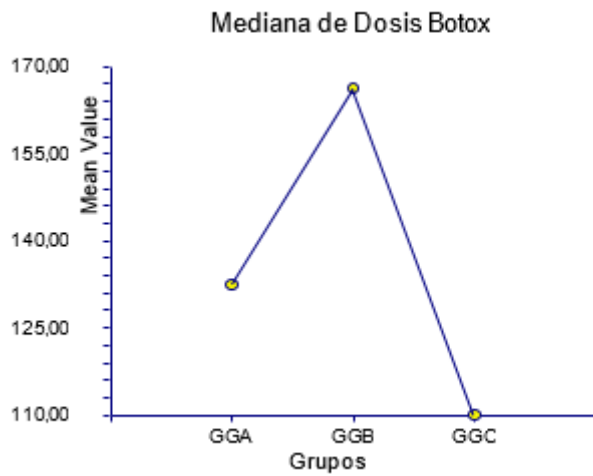


Figura 100. Media de la Dosis de Toxina.

4.03. Dosis de Toxina en grupo GA.

4.03.1 Dosis de Toxina en grupos GAa, GAb,GAc

La Dosis de Toxina media fue 116.41 unidades, SD 25.85, mediana 100, rango 100-200 (figura 101).

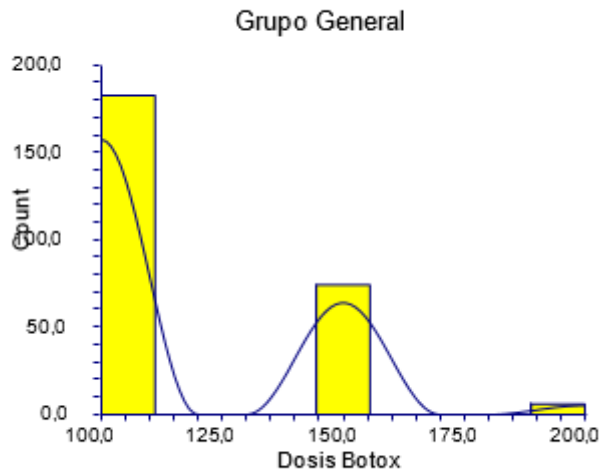


Figura 101. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

La tabla 29 y las figuras 102 y 103 muestran la Dosis de Toxina en los grupos. La Dosis de Toxina en GA fue inferior en el subgrupo GAc ($p=0,0000001$).

Grupo	Dosis de Toxina media	Sd	Mediana	Rango
GAa	114.43	22.71	100	100-150
GAb	162.5	22.11	150	150-200
GAc	100	10	100	100-150

Tabla 29. Dosis de Toxina en GAa, GAb, GAc.

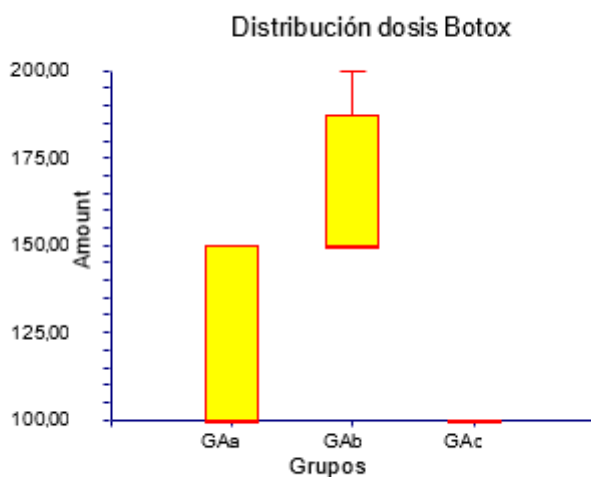


Figura 102. Distribución de la Dosis de Toxina.

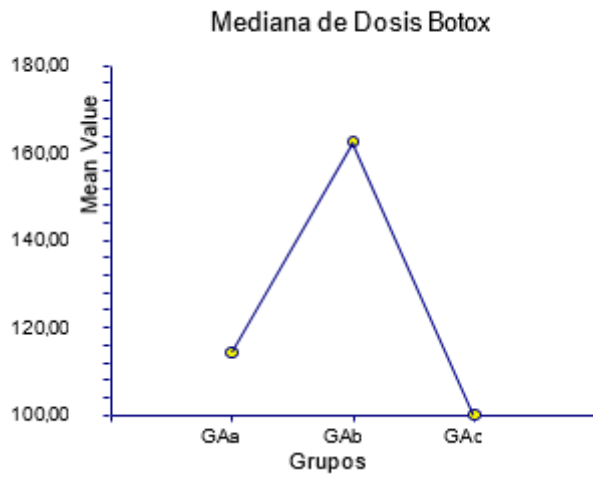


Figura 103. Media de la Dosis de Toxina.

4.04. Dosis de Toxina en grupo GB.

4.04.1 Dosis de Toxina en grupos GBa, GBb, GBc

La Dosis de Toxina media fue 174.19 unidades, SD 33.42, mediana 200, rango 100-200 (figura 104).

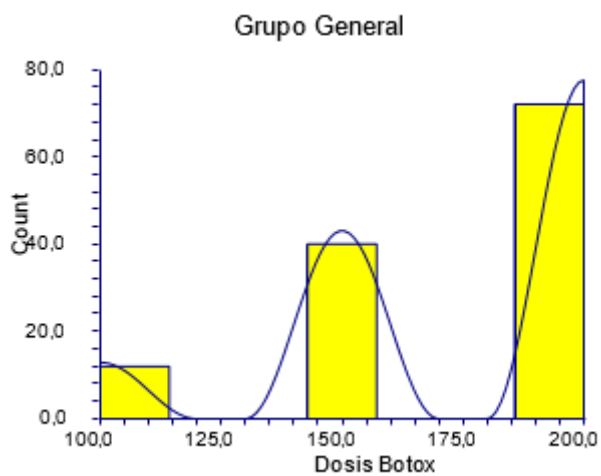


Figura 104. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

La tabla 30 y las figuras 105 y 106 muestran la Dosis de Toxina en los grupos. La Dosis de Toxina en GB fue inferior en el subgrupo GBc ($p=0,0000001$).

Grupo	Dosis de Toxina media	Sd	Mediana	Rango
GBa	187.5	21.82	200	150-200
GBb	168.18	39.01	200	100-200
GBc	137.5	22.36	150	100-150

Tabla 30. Dosis de Toxina en GBa, GBb, GBc.

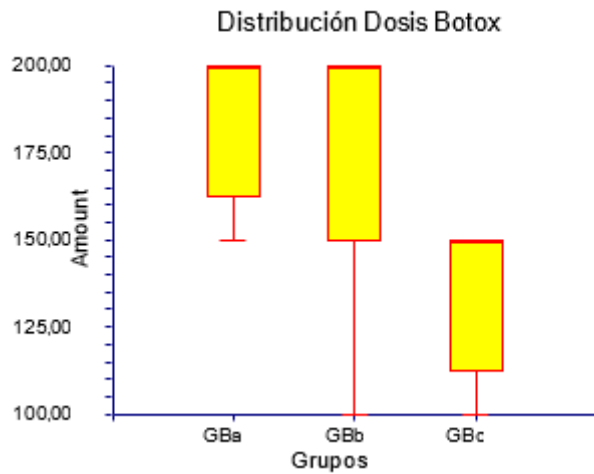


Figura 105. Distribución de la Dosis de Toxina.

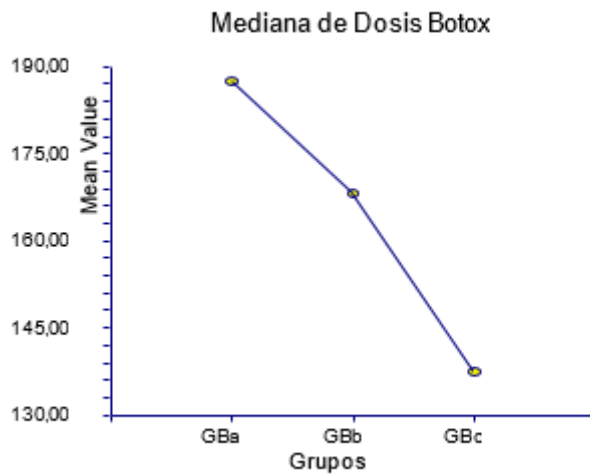


Figura 106. Media de la Dosis de Toxina.

4.05. Dosis de Toxina en grupos GAa, GBa

La Dosis de Toxina media fue 132.55 unidades, SD 38.78, mediana 100, rango 100-200 (figura 107).

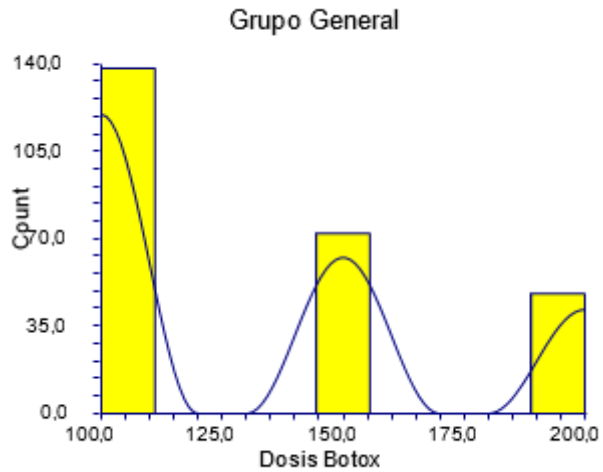


Figura 107. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

La tabla 31 y la figura 108 muestran la Dosis de Toxina en los grupos. La Dosis de Toxina en éxito fue inferior en el grupo GAa ($p=0,0000001$).

Grupo	Dosis de Toxina media	Sd	Mediana	Rango
GAa	114.43	22.71	100	100-150
GBa	187.5	21.82	200	150-200

Tabla 31. Dosis de Toxina en GAa, GBa.

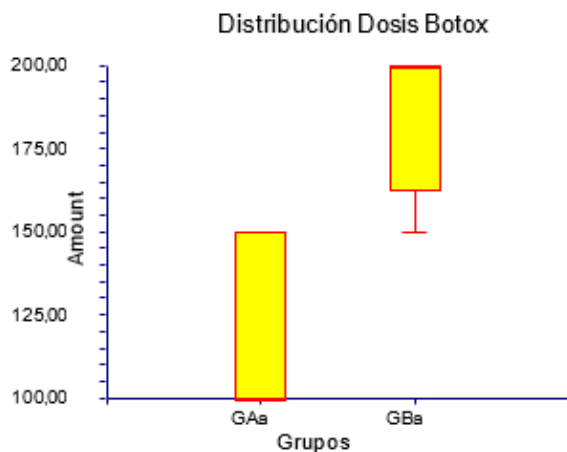


Figura 108. Distribución de la Dosis de Toxina.

4.06. Dosis de Toxina en grupos GAc, GBc

La Dosis de Toxina media fue 110 unidades, SD 20.16, mediana 100, rango 100-150 (figura 109).

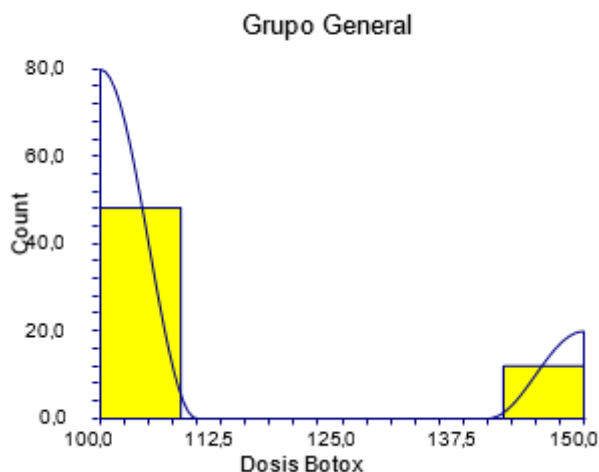


Figura 109. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

La tabla 32 muestra la Dosis de Toxina en los grupos. La Dosis de Toxina en los fracasos fue inferior en GAc ($p=0,0000001$).

Grupo	Dosis de Toxina media	Sd	Mediana	Rango
GAc	100	10.05	100	100-100
GBc	137.5	22.36	150	100-150

Tabla 32. Dosis de Toxina en GAc, GBc.

5. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox

5.01. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GG

La figura 110 muestra la correlación entre el IMC y la respuesta de éxito o fracaso de dosis administrada de Botox. La tendencia es negativa, a menor IMC más fracasos. Pendiente - 0,1272, correlación -0,0286, coeficiente de variación 0,1327.

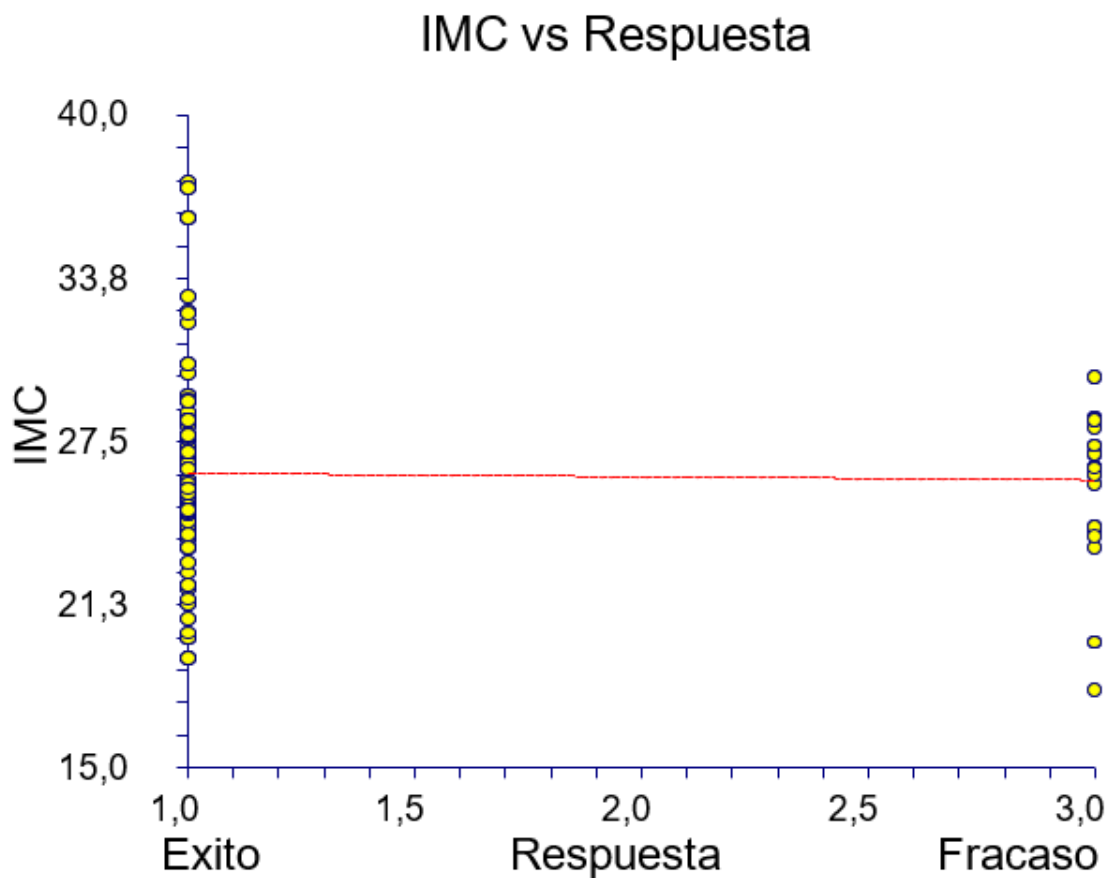


Figura 110. Relación entre IMC y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

5.03. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GA

La figura 111 muestra la correlación entre el IMC y la respuesta de éxito o fracaso de dosis administrada de Botox. La tendencia es negativa, a menor IMC más éxitos. Pendiente $-0,1989$, correlación $-0,0424$, coeficiente de variación $0,1408$.

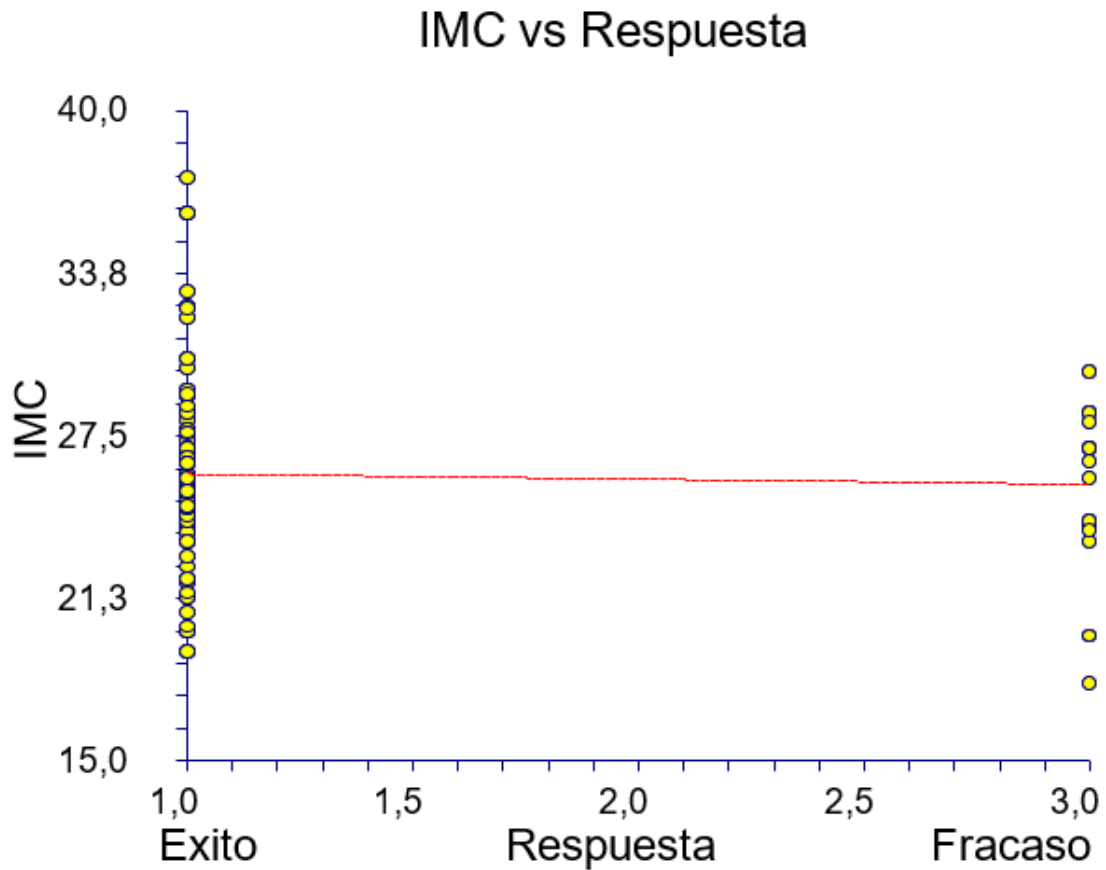


Figura 111. Relación entre IMC y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

5.04. Correlación IMC y Respuesta Dosis de Botox en GB

La figura 112 muestra la correlación entre el IMC y la respuesta de éxito o fracaso de dosis administrada de Botox. La tendencia es positiva, a menor IMC menos fracasos. Pendiente 0,0350, correlación 0,0102, coeficiente de variación 0,1027.

IMC vs Respuesta

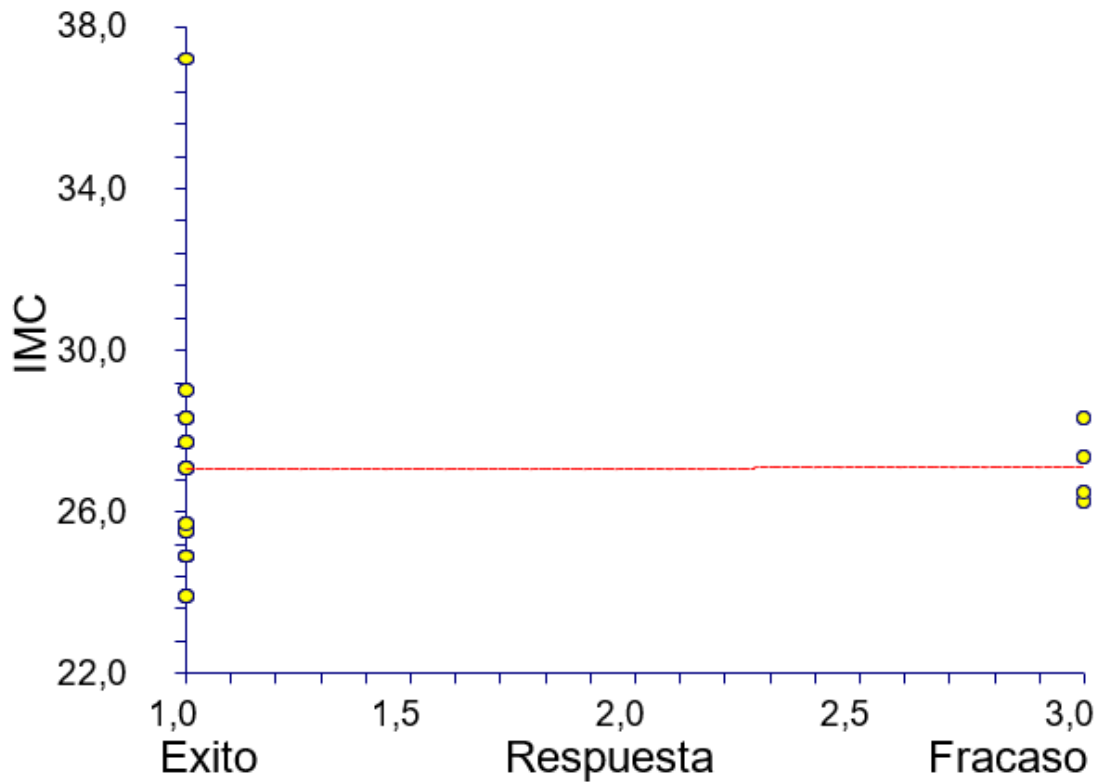


Figura 112. Relación entre IMC y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

6. Correlación Dosis Botox y Respuesta

6.01. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GG

La figura 113 muestra la correlación entre la dosis de toxina botulínica y la respuesta de éxito o fracaso de dosis administrada de Botox. La tendencia es negativa, a mayor dosis de toxina mayor éxito. Pendiente -11,2791, correlación -0,2386, coeficiente de variación 0,2809.

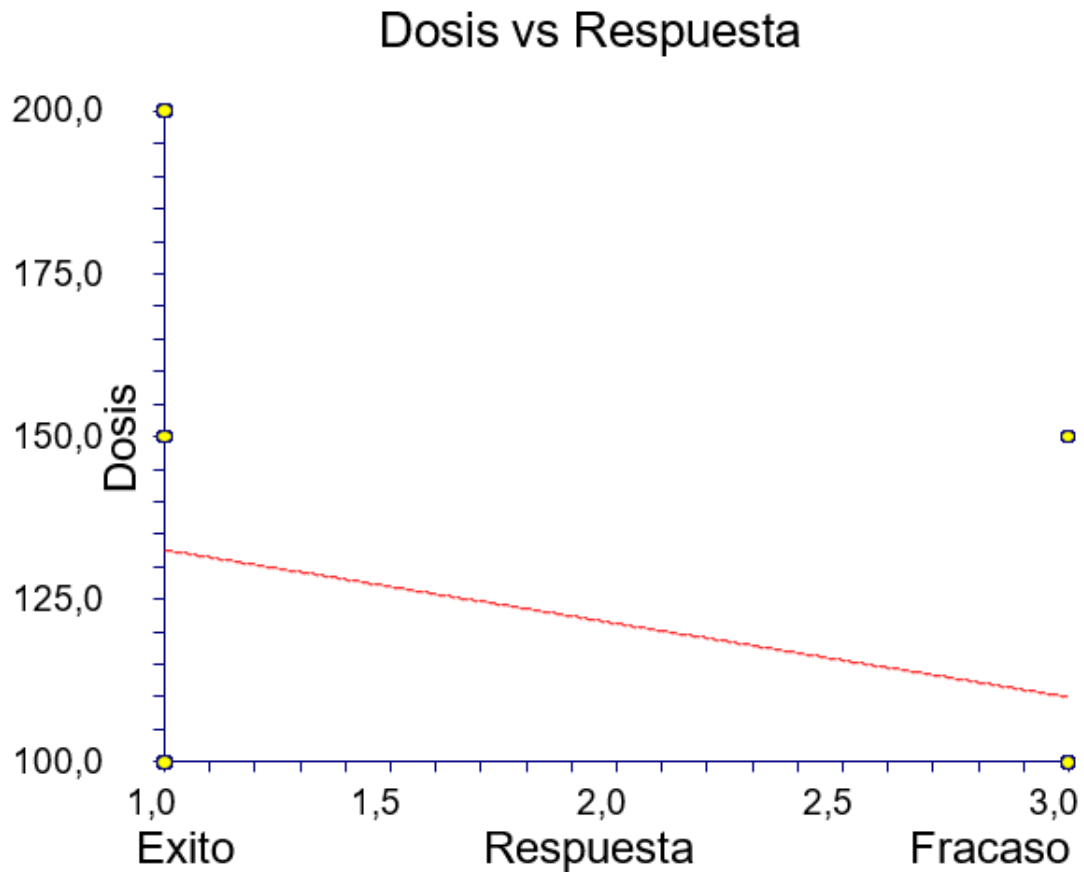


Figura 113. Relación entre la dosis y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

6.03. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GA

La figura 114 muestra la correlación entre la dosis de toxina botulínica y la respuesta de éxito o fracaso de dosis administrada de Botox. La tendencia es negativa, a mayor dosis de botox mayor son los éxitos. Pendiente -7,2165, correlación -0,2642, coeficiente de variación 0,1838.

Dosis vs Respuesta

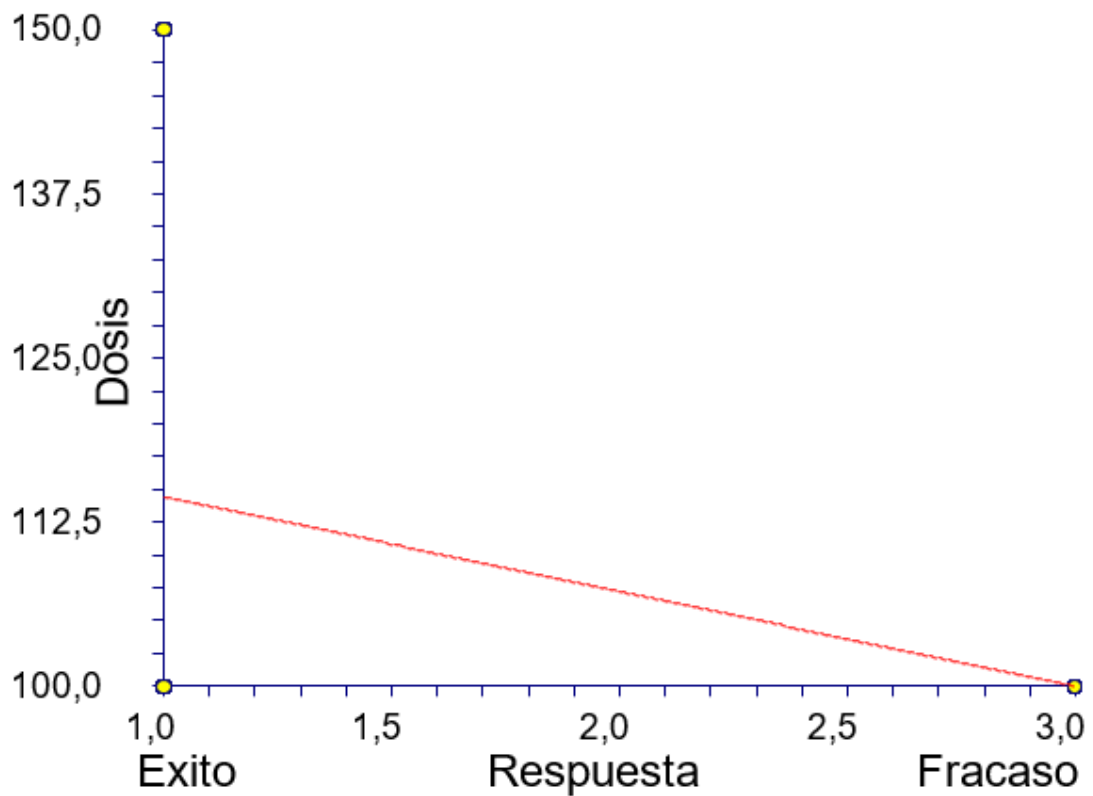


Figura 114. Relación entre la dosis y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

6.04. Correlación Dosis Botox y Respuesta en GB

La figura 115 muestra la correlación entre la dosis de toxina botulínica y la respuesta de éxito o fracaso de dosis administrada de Botox. La tendencia es negativa, a mayor dosis más éxitos. Pendiente -25,0000 correlación -0,6786, coeficiente de variación 0,1235.

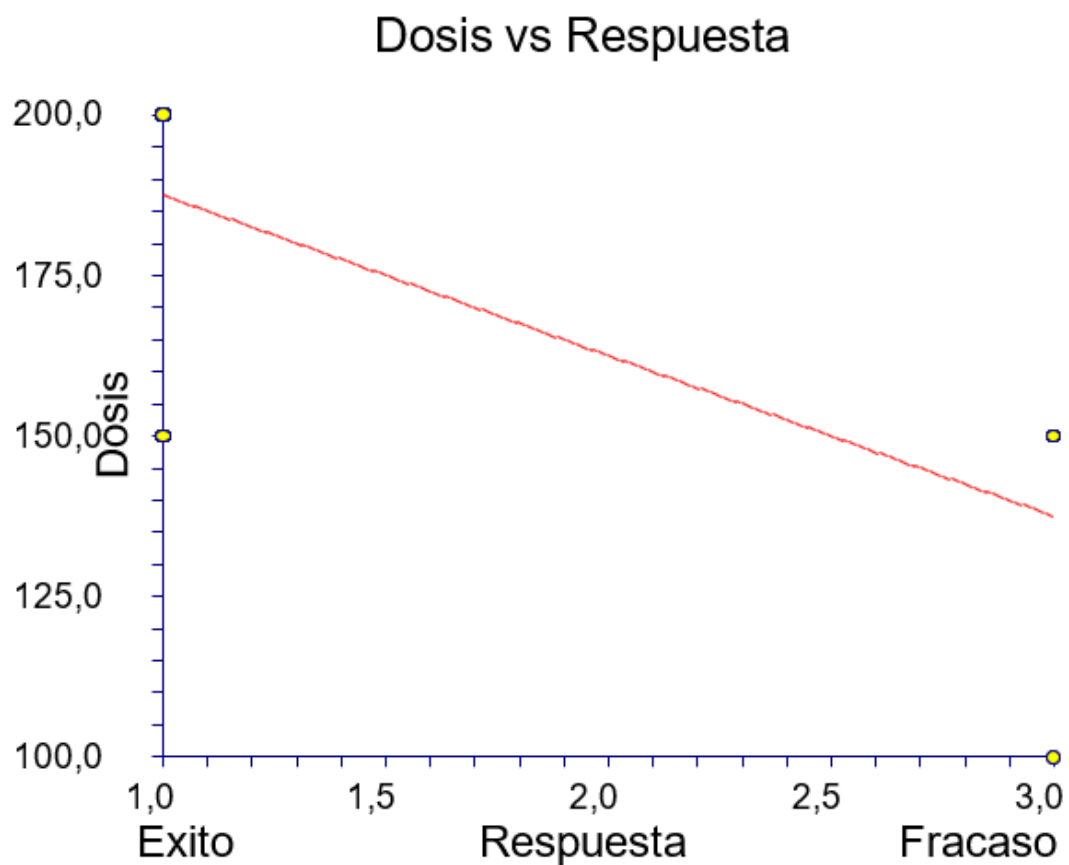


Figura 115. Relación entre la dosis y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

7.Diagnósticos secundarios

7.01.Diagnósticos secundarios en GG

7.02. Diagnósticos secundarios en GA,GB,GC

La tabla 33 muestra la distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

Diagnósticos secundarios	Grupos			General
	GGA, grupo resultado éxito, n=258	GGB, resultado temporal, n=68	GGC, resultado fracaso, n=60	
Alergia a medicamentos si1,no2	66	0	18	48
Hipertension arterial si1,no2	98	16	32	56
Diabetes Mellitus si1, no2	38	2	10	50
Osteoarticular si1,no2	84	2	35	121
Patología neurogénica si1,no2	50	42	20	112
Quirurgico Incontinencia urinaria si1,no2	120	24	34	178
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	94	32	38	164
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	30	26	0	56
Tratamiento Antiagregante si1, no2	70	6	14	90
Tratamiento Anticolinergico si1, no2	56	14	14	84
Fumador si1,no2	36	6	4	44
ITU si1,no2	46	8	10	64

Tabla 33. Distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

La tabla 34 muestra la comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GA y GB.

Diagnósticos secundarios	Grupos				P
	GGA, grupo resultado éxito, n=258		GGB, resultado temporal, n=68		
	n	%	n	%	
Alergia a medicamentos si1,no2	192	25.58	0	0	0.0001
Hipertension arterial si1,no2	98	37.98	16	23.52	0.0316
Diabetes Mellitus si1, no2	38	14.72	2	2.94	0.0062
Osteoarticular si1,no2	84	32.55	2	2.94	0.0001
Patología neurogénica si1,no2	50	19.37	42	61.76	0.0001
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	120	46.51	24	35.29	0.1019
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	94	36.43	32	47.05	0.1242
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	30	11.62	26	38.23	0.0001
Tratamiento Antiagregante si1, no2	70	27.13	6	8.82	0.0011
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	56	21.70	14	20.58	10000
Fumador si1,no2	36	13.95	6	8.82	0.3135
ITU si1,no2	46	17.82	8	11.76	0.2743

Tabla 34. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GA y GB.

La tabla 35 muestra la comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GA y GC.

Diagnósticos secundarios	Grupos					
	GGA, grupo resultado éxito, n=258			GGC, resultado fracaso, n=60		
	n	%	n	%	p	
Alergia a medicamentos si1,no2	66	25.58	18	30	0.5166	
Hipertension arterial si1,no2	98	37.98	32	53.33	0.0406	
Diabetes Mellitus si1, no2	38	14.72	10	16.66	0.6915	
Osteoarticular si1,no2	84	32.55	35	58.33	0.0003	
Patología neurogénica si1,no2	50	19.37	20	33.33	0.0243	
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	120	46.51	34	56.66	0.1966	
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	94	36.43	38	63.33	0.0002	
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	30	11.62	0	0	0.0023	
Tratamiento Antiagregante si1, no2	70	27.13	14	23.33	0.6274	
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	56	21.70	14	23.33	0.8627	
Fumador si1,no2	36	13.95	4	6.66	0.1923	
ITU si1,no2	46	17.82	10	16.66	1.0000	

Tabla 35. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GA y GC.

La tabla 36 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GB y GC.

Diagnósticos secundarios	Grupos	GGB, resultado temporal, n=68		GGC, resultado fracaso, n=60		p
		n	%	n	%	
Alergia a medicamentos si1,no2		0	0	18	30	0.0010
Hipertension arterial si1,no2		16	23.52	32	53.33	0.0009
Diabetes Mellitus si1, no2		2	2.94	10	16.66	0.0125
Osteoarticular si1,no2		2	2.94	35	58.33	0.0001
Patología neurogénica si1,no2		42	61.76	20	33.33	0.0015
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2		24	35.29	34	56.66	0.0206
Tratamiento Antidepresivo si1, no2		32	47.05	38	63.33	0.0766
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2		26	38.23	0	0	0.0001
Tratamiento Antiagregante si1, no2		6	8.82	14	23.33	0.0292
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2		14	20.58	14	23.33	0.8309
Fumador si1,no2		6	8.82	4	6.66	0.7490
ITU si1,no2		8	11.76	10	16.66	0.4556

Tabla 36. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GB y GC.

7.03. Diagnósticos secundarios en GA

7.03.1 Diagnósticos secundarios en GAa, GAb, GAc

La tabla 37 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo A.

Diagnósticos secundarios	Grupos			General	
	Gaa, mujeres con éxito, n=194	Gab, mujeres temporal, n=24	Gac, mujeres fracaso, n=44	n	%
Alergia a medicamentos si1, no2	62	0	18	80	30.53
Hipertension arterial si1, no2	82	8	28	118	45
Diabetes Mellitus si1, no2	34	2	10	46	17.55
Osteoarticular si1, no2	72	2	30	84	32.06
Patología neurogénica si1, no2	42	10	20	72	27.48
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1, no2	92	8	34	134	51.14
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	74	8	30	112	42.74
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	18	2	0	20	7.63
Tratamiento Antiagregante si1, no2	54	2	10	66	25.19
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	48	6	0	54	20.61
Fumador si1, no2	28	6	10	44	16.79
ITU si1, no2	42	4	10	56	21.37
Antecedente de partos eutócicos 1	122	16	32	170	64.88
Antecedente de partos distócicos 2	42	8	8	58	22.13
Antecedente de histerectomía si 1, no 2	58	2	12	72	27.48
Antecedente de legrado si 1, no 2	34	0	8	42	16.03

Tabla 37. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo A.

La tabla 38 muestra la comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAa y GAb.

Diagnósticos secundarios	Grupos				p
	Gaa, mujeres con éxito, n=194		Gab, mujeres temporal, n=24		
	n	%	n	%	
Alergia a medicamentos si1,no2	62	31.95	0	0	0.0020
Hipertension arterial si1,no2	82	42.26	8	33.33	0.5113
Diabetes Mellitus si1, no2	34	17.52	2	8.33	0.3833
Osteoarticular si1,no2	72	37.11	2	8.33	0.0051
Patología neurogénica si1,no2	42	21.64	10	41.66	0.0412
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	92	47.42	8	33.33	0.2775
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	74	38.14	8	33.33	0.8238
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	18	9.27	2	8.33	10000
Tratamiento Antiagregante si1, no2	54	27.83	2	8.33	0.0464
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	48	24.74	6	25	10000
Fumador si1,no2	28	14.43	6	25	0.2278
ITU si1,no2	42	21.64	4	16.66	0.0003
partos:eutoc1	122	62.88	16	66.66	0.8243
partos: disto2	42	21.64	8	33.33	0.2047
histerectomia si 1, no 2	58	29.89	2	8.33	0.0281
legrado si 1, no 2	34	17.52	0	0	0.0179

Tabla 38. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GAb.

La tabla 39 muestra la comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAa y GAc.

Diagnósticos secundarios	Grupos		Gac, mujeres fracaso, n=44		p
	Gaa, mujeres con éxito, n=194				
Alergia a medicamentos si1,no2	62	31.95	18	40.90	0.2901
Hipertension arterial si1,no2	82	42.26	28	63.63	0.0121
Diabetes Mellitus si1, no2	34	17.52	10	22.72	0.3987
Osteoarticular si1,no2	72	37.11	30	68.18	0.0003
Patología neurogénica si1,no2	42	21.64	20	45.45	0.0021
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	92	47.42	34	77.27	0.0004
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	74	38.14	30	68.18	0.0004
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	18	9.27	0	0	0.0292
Tratamiento Antiagregante si1, no2	54	27.83	10	22.72	0.5746
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	48	24.74	0	0	0.0010
Fumador si1,no2	28	14.43	10	22.72	0.1774
ITU si1,no2	42	21.64	10	22.72	0.0001
partos:eutoc1	122	62.88	32	72.72	0.2943
partos: disto2	42	21.64	8	18.18	0.2315
histerectomía si 1, no 2	58	29.89	12	27.27	0.8551
legrado si 1, no 2	34	17.52	8	18.18	1.0000

Tabla 39. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GAc.

La tabla 40 muestra la comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAb y GAc.

Diagnósticos secundarios	Grupos		Gac, mujeres fracaso, n=44		P
	Gab, mujeres temporal, n=24				
Alergia a medicamentos si1,no2	0	0	18	40.90	0.0010
Hipertension arterial si1,no2	8	33.33	28	63.63	0.0228
Diabetes Mellitus si1, no2	2	8.33	10	22.72	0.1902
Osteoarticular si1,no2	2	8.33	30	68.18	0.0001
Patología neurogénica si1,no2	10	41.66	20	45.45	0.8033
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	8	33.33	34	77.27	0.0006
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	8	33.33	30	68.18	0.0100
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	2	8.33	0	0	0.1212
Tratamiento Antiagregante si1, no2	2	8.33	10	22.72	0.1902
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	6	25	0	0	0.0012
Fumador si1,no2	6	25	10	22.72	1.0000
ITU si1,no2	4	16.66	10	22.72	0.7555
partos:eutoc1	16	66.66	32	72.72	0.7812
partos: disto2	8	33.33	8	18.18	0.2315
histerectomía si 1, no 2	2	8.33	12	27.27	0.1144
legrado si 1, no 2	0	0	8	18.18	0.0434

Tabla 40. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GAb y GAc.

7.04.Diagnósticos secundarios en GB

7.04.1. Diagnósticos secundarios en GBa,GBb,GBc

La tabla 41 muestra la distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo B.

Diagnósticos secundarios	Grupos			General	
	Gba, varones con éxito, n=64	Gbb, varones temporal, n=44	Gbc, varones fracaso, n=16	n	%
Alergia a medicamentos si1,no2	4	0	0	4	3.22
Hipertension arterial si1,no2	16	8	4	28	22.58
Diabetes Mellitus si1, no2	4	0	0	4	3.22
Osteoarticular si1,no2	12	0	4	16	12.90
Patología neurogénica si1,no2	8	32	0	40	32.25
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	28	17	0	45	36.29
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	20	24	8	52	41.93
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	12	24	0	36	29.03
Tratamiento Antiagregante si1, no2	16	4	4	24	19.35
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	8	8	4	20	16.12
Fumador si1,no2	8	0	4	12	9.67
ITU si1,no2	4	4	0	8	6.45
Qx otros si1,no2	32	12	12	56	37.09
Qx urológico si1,no2 RTU,Adenomecemia Prostatica	48	32	0	80	64.51
Patología Urológica si1,no2 (HBP)	56	16	0	72	58.06

Tabla 41. Distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo B.

La tabla 42 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBa y GBb.

Diagnósticos secundarios	Grupos				p
	Gba, varones con éxito, n=64		Gbb, varones temporal, n=44		
	n	%	n	%	
Alergia a medicamentos si1,no2	4	6.25	0	0	0.1439
Hipertensión arterial si1,no2	16	25	8	18.18	0.4837
Diabetes Mellitus si1, no2	4	6.25	0	0	0.1439
Osteoarticular si1,no2	12	18.75	0	0	0.0014
Patología neurogénica si1,no2	8	12.5	32	72.72	0.0001
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	28	43.75	17	38.63	0.6922
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	20	31.25	24	54.54	0.0180
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	12	18.75	24	54.54	0.0002
Tratamiento Antiagregante si1, no2	16	25	4	9.09	0.0447
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	8	12.5	8	18.18	0.0200
Fumador si1,no2	8	12.5	0	0	0.0200
ITU si1,no2	4	6.25	4	9.09	0.7131
Qx otros si1,no2	32	50	12	27.27	0.0278
Qx urológico si1,no2 RTU,Adenomecemia Prostatica	48	75	32	72.72	0.8257
Patología Urológica si1,no2 (HBP, IU)	56	87.5	16	36.36	0.0001

Tabla 42. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBb.

La tabla 43 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBa y GBc.

Diagnósticos secundarios	Grupos				p
	Gba, varones con éxito, n=64		Gbc, varones fracaso, n=16		
	n	%	n	%	
Alergia a medicamentos si1,no2	4	6.25	0	0	0.5785
Hipertension arterial si1,no2	16	25	4	25	1.0000
Diabetes Mellitus si1, no2	4	6.25	0	0	0.5785
Osteoarticular si1,no2	12	18.75	4	25	0.7271
Patología neurogénica si1,no2	8	12.5	0	0	0.3467
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	28	43.75	0	0	0.0007
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	20	31.25	8	50	0.2404
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	12	18.75	0	0	0.1110
Tratamiento Antiagregante si1, no2	16	25	4	25	1.0000
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	8	12.5	4	25	0.2448
Fumador si1,no2	8	12.5	4	25	0.2448
ITU si1,no2	4	6.25	0	0	0.5785
Qx otros si1,no2	32	50	12	75	0.0946
Antecedente de cirugía de HBP (RTU, Adenomecctomía Prostática) si1,no2	48	75	0	0	0.0001
Patología Urológica si1,no2 (HBP)	56	87.5	0	0	0.0001

Tabla 43. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBc.

La tabla 44 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBb y GBc.

Diagnósticos secundarios	Grupos		GBc, varones fracaso, n=16	p
	GBb, varones temporal, n=44			
Alergia a medicamentos si1,no2	0	0	0	1.0000
Hipertension arterial si1,no2	8	18.18	4	0.7163
Diabetes Mellitus si1, no2	0	0	0	1.0000
Patología osteoarticular si1,no2	0	0	4	0.0037
Patología neurogénica si1,no2	32	72.72	0	1.0000
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	17	38.63	0	0.0026
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	24	54.54	8	0.7780
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	24	54.54	0	1.0000
Tratamiento Antiagregante si1, no2	4	9.09	4	0.1916
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	8	18.18	4	0.7163
Fumador si1,no2	0	0	4	0.0037
ITU si1,no2	4	9.09	0	0.5654
Qx otros si1,no2	12	27.27	12	0.0021
Qx urológico si1,no2 RTU,Adenomecemia Prostática	32	72.72	0	0.0253
Patología Urológica si1,no2 (HBP, IU)	16	36.36	0	0.0032

Tabla 44. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBb y GBc.

7.05. Diagnósticos secundarios en éxitos.

7.05.1. Diagnósticos secundarios en GAa y GBa.

La tabla 45 muestra la distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo éxito.

Diagnósticos secundarios	Grupos		General
	Gaa, mujeres con éxito, n=194	Gba, varones con éxito, n=64	
Alergia a medicamentos si1,no2	62	4	66
Hipertension arterial si1,no2	82	16	98
Diabetes Mellitus si1, no2	34	4	38
Osteoarticular si1,no2	72	12	84
Patología neurogénica si1,no2	42	8	50
Quirurgico Incontinencia urinaria si1,no2	92	28	120
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	74	20	94
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	18	12	30
Tratamiento Antiagregante si1, no2	54	16	70
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	48	8	56
Fumador si1,no2	28	8	36
ITU si1,no2	42	4	46

Tabla 45. Distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo éxito.

La tabla 46 muestra la comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAa y GBa.

Diagnósticos secundarios	Grupos				p
	GAA		Gba, varones con éxito, n=64		
Alergia a medicamentos si1,no2	62	31.95	4	6.25	0.0001
Hipertension arterial si1,no2	82	42.26	16	25	0.0171
Diabetes Mellitus si1, no2	34	17.52	4	6.25	0.0261
Osteoarticular si1,no2	72	37.11	12	18.75	0.0085
Patología neurogénica si1,no2	42	21.64	8	12.5	0.1439
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	92	47.42	28	43.75	0.6657
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	74	38.14	20	31.25	0.3700
Tratamiento Inmunesupresor si1, no2	18	9.27	12	18.75	0.0692
Tratamiento Antiagregante si1, no2	54	27.83	16	25	0.7467
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	48	24.74	8	12.5	0.0533
Fumador si1,no2	28	14.43	8	12.5	0.8362
ITU si1,no2	42	21.64	4	6.25	0.0001

Tabla 46. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GBa.

7.06.Diagnósticos secundarios en fracasos.

7.06.1.Diagnósticos secundarios en GAc y GBc.

La tabla 47 muestra la distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo fracaso.

Diagnósticos secundarios	Grupos		
	Gac, mujeres fracaso, n=44	Gbc, varones fracaso, n=16	general
Alergia a medicamentos si1,no2	18	0	18
Hipertension arterial si1,no2	28	4	32
Diabetes Mellitus si1, no2	10	0	10
Osteoarticular si1,no2	30	4	34
Patología neurogénica si1,no2	20	0	20
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	34	0	34
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	30	8	38
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	0	0	0
Tratamiento Antiagregante si1, no2	10	4	14
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	0	4	4
Fumador si1,no2	10	4	14
ITU si1,no2	10	0	10

Tabla 47. Distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo fracaso.

La tabla 48 muestra la comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAc y GBc.

Diagnósticos secundarios	Grupos				p
	GAc, mujeres fracaso, n=44		GBc, varones fracaso, n=16		
	n	%	n	%	
Alergia a medicamentos si1,no2	18	40.90	0	0	0.0013
Hipertension arterial si1,no2	28	63.63	4	25	0.0100
Diabetes Mellitus si1, no2	10	22.72	0	0	0.0495
Osteoarticular si1,no2	30	68.18	4	25	0.0038
Patología neurogénica si1,no2	20	45.45	0	0	0.0005
Antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria si1,no2	34	77.27	0	0	0.0010
Tratamiento Antidepresivo si1, no2	30	68.18	8	50	0.2342
Tratamiento Inmunosupresor si1, no2	0	0	0	0	1.0000
Tratamiento Antiagregante si1, no2	10	22.72	4	25	10000
Tratamiento Anticolinérgico si1, no2	0	0	4	25	0.0037
Fumador si1,no2	10	22.72	4	25	1.0000
ITU si1,no2	10	22.72	0	0	0.0495

Tabla 48. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAc y GBc.

V.DISCUSIÓN

Edad

En las mujeres adultas, la incidencia de VH oscila entre el 8 % y el 42 %, aumentando según se incrementa la edad, y asociándose frecuentemente a otros síntomas del tracto urinario inferior (666). En España se estima que la urgencia miccional afecta al 33.2% de las mujeres con más de 70 años, siendo la prevalencia de incontinencia urinaria de urgencia en este grupo de población del 31.9% (667). En edades más avanzadas, por encima de los 85 años, la urgencia miccional podría afectar al 56% de las mujeres (667). Asimismo, es importante destacar que con la edad la sintomatología que experimentan las mujeres también es más severa (668).

En España un estudio que se realizó en mayores de 40 años, cifró la prevalencia en el 21,5%, siendo mayor en mujeres (25,6%) que en varones (17,4%). En este estudio se evidenció que un escaso 28,4% de los sujetos con vejiga hiperactiva habían sido diagnosticados, de los cuales tan solo el 16,7% recibían tratamiento para el control de los síntomas (669). En muchos pacientes de nuestro entorno esta patología está infradiagnosticada y por lo tanto no tratada (670).

En nuestro estudio, en la muestra de pacientes diagnosticados sucesivamente de vejiga hiperactiva, se encuentra que la distribución por géneros es de 67.87% en mujeres y 32.12% en varones. Por lo tanto, en nuestra muestra, se observa una distribución por géneros similar a otros estudios realizados en España (669).

Siendo la edad media de las mujeres de 63.63 años, con rango entre 19 y 83 años. En el caso de los varones, la edad media fue de 61.83 años, con rango de 17 a 84 años, lo cual se asemeja a lo encontrado en las mujeres.

Un estudio sobre el impacto de la edad en los resultados del tratamiento de la IUU diferenció mujeres mayores o menores de 65 años. Comparó el tratamiento con toxina botulínica y con neuromodulación sacra. El resultado primario analizado fue el cambio en la media de episodios de IUU durante 6 meses. Los resultados secundarios analizados fueron la reducción en 75% de los episodios de urgencia, cambios en la calidad de vida, satisfacción del tratamiento y reacciones adversas o efectos secundarios del tratamiento. El estudio concluye que las mujeres más jóvenes tienen más mejoría en continencia, reducción de los síntomas y menos ITU respecto a las mujeres más mayores. En mujeres de cualquier edad disminuyeron los episodios de urgencia, igual proporción de efectos secundarios y mejora en la calidad de vida (671).

Hemos encontrado diferencias en la edad según la respuesta: la respuesta temporal ocurrió más en personas más jóvenes: 52.79 años de edad media, frente a respuesta exitosa (media 66.02 años) o fracaso (62.33 años). Aunque en la literatura se comunican los resultados en relación al tipo de disfunción vesical (672), son menos los artículos que comentan los resultados en función de la edad. Concretamente Kuo aconseja monitorizar cuidadosamente el residuo postmiccional en pacientes ancianos frágiles. Aunque sí describe un claro beneficio utilizando 100 U de toxina botulínica, recomienda monitorizar las posibles complicaciones asociadas a un residuo postmiccional superior a 100 cc en estos pacientes (673).

Curiosamente, en el grupo de mujeres (grupo A), hubo más fracaso en mujeres más jóvenes, aunque no alcanzó significación estadística. Al contrario que en varones, donde claramente hubo más respuesta temporal en varones más jóvenes (48.72 años de media) respecto a varones con respuesta exitosa (68.87 años de media) o fracaso (69.75 años de media).

No hubo diferencias en la edad entre mujeres y varones que responden con éxito al tratamiento: 65.03 años y 68.87 años de media respectivamente.

En un estudio realizado sobre 6000 personas de entre 18 y 79 años para investigar la influencia de la obesidad en los síntomas de llenado urinario, se encontró que tanto en hombres como en mujeres, la obesidad se asoció con nocturia, pero no con urgencia. En varones obesos, también se asoció con una elevada frecuencia urinaria. En mujeres se asoció tanto con la incontinencia urinaria de esfuerzo como con la de urgencia. En cualquier caso, los autores consideraron que el número de hombres con IUE o IUU era insuficiente para llegar a un análisis concluyente (674).

IMC

En nuestro estudio el IMC medio fue de 26.14, rango entre 17.99 y 37.46. Se encontró que no hubo diferencia entre el IMC de la respuesta exitosa (26.28) o el fracaso (26.03), sin embargo, en los pacientes que presentaron respuesta temporal se encontró un IMC menor (25.73). Este menor IMC en respuesta temporal es a costa de los varones: IMC en respuesta parcial de 26.11, pues en las mujeres no hubo diferencia en el IMC en relación a la respuesta al tratamiento.

Una investigación entre la relación entre el ejercicio, la pérdida de peso y su impacto en la incontinencia urinaria (estudio PRIDE: Program to Reduce Incontinence by Diet and

Exercise). Se estudiaron 338 mujeres obesas con IU, de las cuales 226 fueron sometidas a 6 meses de control de peso y ejercicio físico, frente a 112 de grupo control. Todas las participantes recibieron cuestionarios de autoaplicación de reeducación vesical. Se analizaron los cambios en los síntomas de llenado distintos a la IUU de forma basal y a los 6 meses, la pérdida de peso y la actividad física.

Los síntomas de llenado distintos a la IUU de forma basal, estaban presentes en un 48-62%. Ambos grupos mejoraron en la nocturia, en la urgencia y en el índice IPSS (International Prostate Symptom Score) a los 6 meses. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos en la mejoría de los síntomas de llenado a los 6 meses. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la pérdida de peso (mayor o menor a un 5%) o a la actividad física (675).

Un estudio evaluó en varones la influencia del IMC y de los diagnósticos secundarios en la respuesta al tratamiento anticolinérgico por VH. Esta investigación pretendía establecer tipologías clínicas de los varones que sirvieran como factores predictivos de respuesta exitosa o fracaso al tratamiento con anticolinérgicos durante 3 meses. De los 410 pacientes donde se pudo realizar seguimiento, 92.4% fueron tratados con solifenacina y el 27.6% recibían tratamiento concomitante con alfa-bloqueante. Se encontró, que la respuesta al tratamiento fue mejor cuando los síntomas tenían menos tiempo de evolución, edad más joven, la ausencia de obesidad, ausencia de tratamientos concomitantes y la urgencia sin incontinencia. 12.4% de pacientes aquejaban síntomas obstructivos, y el único factor asociado en estos pacientes fue la presencia de estos síntomas previamente al estudio (676).

En nuestro estudio, no hubo diferencias en el IMC entre mujeres y varones que obtuvieron éxito o fracaso con el tratamiento.

En las mujeres con respuesta exitosa, el IMC fue de 26.03, mediana 26.04, rango entre 19.23 y 37.46. En los varones con respuesta exitosa, el IMC fue de 27.04, mediana 26.40, rango entre 23.94 y 37.20.

En nuestra serie no se realizaron maniobras de cambios conductuales ni de pérdida de peso. Tampoco se observaron cambios en el IMC a lo largo del periodo de seguimiento.

En las mujeres con respuesta fracaso, el IMC fue de 25.63, mediana 26.81, rango entre 17.99 y 29.97. En los varones con respuesta fracaso, el IMC fue de 27.11, mediana 26.92, rango entre 26.26 y 28.34.

Llama la atención el rango inferior de mujeres con fracaso (17.99) respecto al rango inferior de las mujeres con éxito (19.23).

Así como llama la atención un rango máximo de IMC mayor en las mujeres con éxito (37.46) respecto al fracaso (29.97).

Por lo tanto, a priori, en rango de IMC extremos, en las mujeres, responderían mejor las de alto IMC respecto a IMC bajo, en límites patológicos, en nuestra serie.

Los varones tuvieron un IMC con menos amplitud en el rango (entre 23.88 y 37.20).

Tiempo de seguimiento

Las series con más tiempo de seguimiento de la inyección de toxina botulínica en la vejiga se refieren al tratamiento de la hiperactividad refractaria del detrusor de etiología neurogénica. Está totalmente aceptada esta indicación y el estudio de Leitner trata de averiguar los resultados a largo plazo, así como la adherencia al tratamiento en pacientes neurogénicos. En 52 pacientes que recibieron inyecciones en el detrusor de toxina botulínica A (BoNT-ONA) durante más de 10 años por hiperactividad neurogénica se evaluaron los resultados. El seguimiento medio fue de 12 ± 2 años. La mayoría de los pacientes (61%) presentaban daño en la médula espinal, el 15% espina bífida, 14% esclerosis múltiple y el restante 10% otros trastornos neurológicos. El 59.61% de los pacientes continuaron en tratamiento con toxina botulínica, siendo solo un 14% en los pacientes con esclerosis múltiple. Las razones del abandono del tratamiento fueron: ausencia de respuesta clínica y/o urodinámica (21%) y el cambio a otro tratamiento (antimuscarínicos y/o neuromodulación) a pesar de una adecuada y eficaz respuesta a la BoNT-ONA (19%). En los apcientes que continuaron con BoNT-ONA, el efecto positivo se mantuvo en las sucesivas inyecciones (677).

Las series con más seguimiento del tratamiento de VH idiopática con toxina botulínica se refieren a un seguimiento superior a 5 años después de la primera inyección. En un estudio en 128 mujeres que habían recibido 200 unidades en 20 inyecciones de toxina botulínica vesical en una primera inyección al menos 5 años antes, se encontró que tan solo el 30% seguían en tratamiento con la toxina durante el seguimiento. El 70% que habían discontinuado, el 27% era por efecto insuficiente y el 43% por mala tolerancia. La mayoría de los pacientes abandonaron el tratamiento después de la primera inyección (79%), y la segunda (19%). Sólo el 2% de las pacientes abandonaron el tratamiento trs más de dos inyecciones durante el seguimiento (678).

En nuestro estudio, el tiempo medio de seguimiento fue de 43.52 meses, con una mediana de 36 meses, y un rango entre 12 y 84 meses.

El tiempo de seguimiento en la muestra general fue superior en los pacientes con resultado exitoso (media 47.53 meses) respecto a la respuesta temporal (35.29 meses) o a la respuesta fracaso (media 35.6 meses) ($p=0.0000001$).

En las mujeres el tiempo de seguimiento fue inferior en el grupo fracaso (media 31.09 meses) respecto a la respuesta exitosa (media 52.08) ($p=0.0000001$).

Por el contrario, en nuestro estudio, en los varones el tiempo de seguimiento fue superior en el grupo fracaso (media 48 meses) respecto a la respuesta exitosa (media 33.75) ($p=0.000109$).

Llama la atención la diferencia en el tiempo de seguimiento en los pacientes que obtuvieron éxito entre mujeres (media 52.08 meses) y varones (media 33.75 meses) ($p=0.000001$). Es de señalar que en general “se ha tardado en diagnosticar como VH idiopática” a los varones en la muestra investigada. Clásicamente se han tratado los síntomas irritativos como parte del “síndrome prostático”. Ello puede explicar que sea más reciente la utilización de toxina botulínica en varones respecto a mujeres. Además algunos profesionales de los centros colaboradores tenían reticencias al uso de toxina botulínica en varones por el riesgo de retención urinaria.

La gran mayoría de artículos publicados sobre el efecto de la toxina botulínica vesical en varones se refieren a vejigas neurógenas o problemas neurológicos generales. Un artículo que estudia la eficacia y la seguridad de las inyecciones de la toxina botulínica en pacientes con disfunción neurogénica del tracto urinario inferior en pacientes con enfermedad de parkinson, en 6 pacientes varones encuentran eficacia y seguridad en la inyección de 200 unidades. Todos los pacientes lograron micción espontánea, siendo la media de residuo postmiccional de 77.0 +/- 119.78 ml. No se observaron retenciones urinarias o efectos secundarios con un seguimiento medio de 4 meses (rango 1-12 meses) (679).

Un estudio realizado en Inglaterra incluye 43 varones con VH tratados con toxina botulínica vesical. El 69.76 % abandonaron el tratamiento. Los varones más jóvenes tuvieron más tendencia a detener el tratamiento en comparación con los mayores de 50 años. El abandono del tratamiento fue debido en primer lugar a problemas de tolerancia (55.9% de casos de abandono), y por ausencia de eficacia (44.1% de casos de abandono) (680).

En nuestro grupo de investigación, se han realizado estudios tanto en varones jóvenes como en más adultos, así como en inyección vesical aislada como “combinada”: vesical y esfínter liso uretral.

En un estudio realizado para investigar el beneficio de la toxina botulínica en inyección vesical en varones con patología prostática previa o actual, realizado en 42 pacientes varones tratados con toxina botulínica endovesical con especial atención a los

antecedentes de cirugía prostática, se analizaron edad, diagnósticos secundarios, antecedentes quirúrgicos, uretrrocistoscopia, EUD, cuestionarios ICIQ-SF, I-PSS y SF-36 pre - tratamiento y en controles al mes, 6, 12 meses y anualmente, tiempo de seguimiento y la probabilidad de reaparición de síntomas. La edad media fue de 65.21 años con un rango entre 42 y 84 años. El tiempo medio de seguimiento fue de 23.35 meses, con un rango entre 6 y 46 años. Cuando hubo recidivas, el tiempo medio de aparición de los síntomas fue de 5.19 meses, con un rango entre cero y 12 meses. La dosis media utilizada fue de 123.81 unidades, con un rango entre 100 y 200 unidades. No hubo diferencia ($p=0.7233$) en el tiempo de seguimiento entre los que se mantiene la eficacia en el control de los síntomas (media de 16.53 meses) o no (media de 15.02 meses). No alcanzó diferencia significativa en la dosis media entre los que se mantiene la eficacia (130.36 unidades) y en los que no se mantiene (media de 110.71 unidades) ($p=0.0896$). Hubo diferencia en ICIQ-SF ($p=0.000619$), IPSS ($p=0.00158$) y en el SF-26 ($p=0.00026$), pre y postinyección de Botox®.

La tabla 49 muestra los antecedentes y segundos diagnósticos en la serie de este estudio (681).

Antecedente o 2° diagnóstico	Sí mantiene efecto		No mantiene efecto		Significación p en número de afectados	Significación p en dosis
	n	Dosis promedia	n	Dosis promedia		
Vejiga hiperactiva idiopática	10	150	5	120	1	0.1648
Prostatitis	6	125.00	3	100	1	0.1705
PR por cáncer de próstata	2	100	1	150	1	-
Adenomectomía prostática	7	100	2	100	1	1
RTUV por CCTV	2	200	0	0	-	-
RT por cáncer de próstata	1	0	3	100	-	-

Tabla 49. Antecedentes y diagnósticos secundarios de pacientes varones tratados con toxina botulínica en inyección vesical.

El estudio concluye que la toxina botulínica es eficaz en el tratamiento de la vejiga hiperactiva en varones con cirugía prostática previa y con patología prostática concomitante, con alta seguridad respecto a efectos adversos y con un tiempo de control de los síntomas de 15.02 meses en el 33.33% de pacientes que reaparece, y un promedio de seguimiento de 16.53 meses en los pacientes en los que se mantiene la eficacia. Se

observa una mayor eficacia sin alcanzar significación a dosis más altas independientemente de los antecedentes o diagnósticos secundarios prostáticos (681, 682).

En una revisión realizada en PubMed database sobre el efecto de la toxina onabotulinum A (Botox®) en el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor, se comprueba la demostración de un potente efecto en la mayoría de los estudios, incluso en un amplio rango de técnicas de inyección y de dosis. La aparición de los efectos ocurre habitualmente antes de dos semanas, y alcanza el máximo efecto a las 2-6 semanas, el efecto se mantiene durante 6-8 meses, o incluso más tiempo. Dependiendo de la dosis, algunos pacientes presentan volumen residual postmiccional alto y precisan cateterismo limpio intermitente (CIC). Mayormente los tratamientos fueron bien tolerados y con mínimos efectos secundarios. Acusejan más estudios randomizados para aclarar cuestiones relativas a las dosis y a la técnica (683).

Respecto a la utilización de la toxina botulínica en inyección “combinada” en varones menores de 25 años con disfunción miccional, se realizó un estudio en 12 pacientes, con especial atención a los diagnósticos secundarios, la dosis administrada y los resultados funcionales. La edad media fue de 22.21 años, con rango entre 16 y 25. El seguimiento medio fue de 29.35 meses, con un rango de 3 a 52 meses. Los diagnósticos secundarios más frecuentes fueron hiperactividad con déficit de atención, parálisis cerebral. El tiempo medio de eficacia en las recidivas fue de 15.10 meses con un rango de 3 a 19 meses. La dosis media administrada fue de 150 unidades, con un rango de 100 a 200 unidades. Hubo diferencia en la dosis media administrada a los pacientes en los que se mantuvo el efecto beneficioso (157.32 unidades) y no (dosis media de 100.00 unidades) ($p=0.0075$). Hubo diferencia en ICIQ-SF ($p=0.00001$), IPSS ($p=0.0001$) y en el SF-26 ($p=0.00001$), pre y postinyección de Botox®. El estudio concluye que la toxina botulínica es eficaz en el tratamiento de la vejiga hiperactiva y disfunción miccional en varones menores de 25 años, con alta seguridad respecto a efectos adversos y con un tiempo de control de los síntomas de 6 meses en el 80% de pacientes que reaparece, y un promedio de seguimiento de 20

meses en los pacientes en los que se mantiene la eficacia. Se observa una mayor eficacia a dosis más altas independientemente de los antecedentes o diagnósticos secundarios prostáticos (684, 685).

Estos hallazgos se confirmaron en estudios posteriores del mismo grupo con mayor número de pacientes (686)

Dosis

En una investigación donde se evaluó el riesgo de retención urinaria después de la inyección de toxina botulínica realizada en mujeres Europeas en las que se inyectó 100 U, administradas en 20 inyecciones en el detrusor, se evalúa la seguridad del tratamiento, concluye que mujeres añosas a multíparas tienen más retención urinaria. El riesgo de que aparezca la retención en este estudio desapareció dos semanas después de la inyección de la toxina (687).

Un estudio refiere que la indicación mejor estudiada del uso de la toxina botulínica para la incontinencia urinaria es aquella que se debe a la hiperactividad neurogénica del detrusor o bien para la hiperactividad ideopática del detrusor o vejiga hiperactiva. Hay un tipo de toxina botulínica aprobada para el tratamiento de la incontinencia urinaria, por hiperactividad neurogénica del detrusor con dosis de 200 U y para la hiperactividad ideopática del detrusor dosis de 100U. En pacientes con hiperactividad del detrusor como resultado del daño de la médula espinal o por esclerosis múltiple se indicarían 200 U de toxina botulínica A, y deben ser inyectadas en 30 sitios diferentes evitando el triángulo.

Este estudio demostró una alta efectividad en curar o disminuir los síntomas de incontinencia con estas dosis. El efecto fue independiente del tratamiento concomitante con fármacos anticolinérgico los efectos adversos fueron infecciones del tracto urinario y un residuo posmiccional alto que requirió cateterismo intermitente, en los pacientes con vejiga hiperactiva o hiperactividad del detrusor ideopática las 100U debían de ser inyectadas solo en 20 sitios evitando el triángulo. Esta dosis mas baja descendió , hizo que disminuyera la incontinencia urinaria y mejorara la calidad de vida, también descendieron los episodios de urgencia y la frecuencia urinaria. La retención de orina ocurrió en el 5 % de los pacientes (688).

Otro estudio compara el resultado de la primera vez que se inyecta intradetrusor toxina botulínica 750 U de abotulinumtoxin y otras inyecciones de toxina botulínica

anabotulinum A en 200 y 300 U en pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénica (NDO). Es un estudio de casos control realizado en 211 pacientes con NDO tratados con la toxina botulínica A 80 pacientes o la abobotulim toxina 750 U, se midieron parámetros clínicos e urodinámicos y se compararon los dos grupos. El estudio concluye que la inyección de abobotulina 750 U proporciona mejores resultados que la toxina botulínica A 200 U, la proporción de éxito de la abobotulina 750 U o toxina botulínica A 300U fue similar, pero los intervalos entre inyecciones tendieron a ser más largos utilizando la toxina botulínica A 300U (689).

Un estudio sobre las inyecciones repetidas de toxina botulínica A para la vejiga refractaria ideopática investiga la seguridad y la eficacia en vejiga hiperactiva refractaria a los tratamientos anticolinérgico, este estudio incluye 60 pacientes en un solo centro, 9 pacientes fueron varones y 51 fueron mujeres. 30 pacientes fueron randomizados para cada dosis, la duración total del estudio fue de 3 años, unos pacientes recibieron 6 inyecciones de toxina botulínica A, los pacientes completaban un diario miccional y un cuestionario de distress urogenital junto con una escala visual analógica de calidad de vida, antes de comenzar el estudio y seis semanas después de cada vez que se le hizo la inyección. Los resultados indican que a las seis semanas de la inyección botulínica mejora la calidad de vida y el cuestionario de distress urogenital, 20 % de los pacientes que recibieron 150 U y 10 % recibieron 100 U tuvieron que hacer cateterización intermitente limpia, el resultado en la escala de distress urogenital, no hubo diferencias entre las dosis de 100U y 150 U, este estudio concluye que la inyección de toxina botulínica A mejora a los pacientes con vejiga hiperactiva ideopática, no hay diferencia en los resultados con las inyecciones repetidas, tampoco hay diferencia entre las dosis de 100 U y 150 U (690).

En nuestro estudio tenemos una dosis media en la muestra general de 134 U con un rango entre 100-200U, en la muestra general la dosis en el grupo fracaso fue inferior teniendo una media de 110 U respecto a la dosis de éxito, sin embargo el grupo que tuvo una mejoría temporal que requirió mas reinyecciones tubo una media de 166 U, en el grupo general de las mujeres las dosis media fue de 166 U con un rango entre 100-200, la dosis en el grupo de mujeres que no respondió o presento un fracaso al tratamiento con la toxina fue inferior 100 con rango entre 100 y 150 U, las que tuvieron éxito la dosis media fue de 114 U, con rango entre 100-150, las mujeres que requirieron una reinyección 162U,

lo que cabe señalar que entre las mujeres que representaron fracaso la desviación estándar es de 10 , la mayoría recibieron entorno a 100 U, mientras que las mujeres que tuvieron éxito en el tratamiento o que tuvieron reinyecciones la desviación estándar es similar de 22 U , hay una diferencia estadísticamente significativa entre el fracaso y el éxito, asociándose el fracaso a una dosis inferior de toxina.

En el grupo de varones observamos que el grupo de fracaso tuvieron menos unidades 137 unidades respecto a los que tuvieron éxito 187 U, los que requirieron reinyección 168 U y los que tuvieron éxito requirieron mas toxina botulínica 187 U, la dispersión en este caso es superior en el grupo que requirió inyecciones. Respecto a la comparación entre el grupo de mujeres y de varones que tuvieron éxito fue inferior la dosis de toxina botulínica requerida en las mujeres 114 U en la mujeres que tuvieron éxito frente a los 187 U en los varones que tuvieron éxito, lo cual es muy destacable y hallazgo curioso. Respecto a la diferencia entre la toxina botulínica que recibieron las mujeres que tuvieron fracaso y los varones que tuvieron fracaso, encontramos que también hay diferencia siendo inferior la dosis que recibieron las mujeres que tuvieron fracaso 100 U , respecto a los varones que tuvieron fracaso 137 U, una diferencia muy significativa.

Respecto a la relación que hubo entre el IMC y la dosis de botox en la respuesta nosotros encontramos en nuestro estudio que el IMC a menor índice masa corporal mas fracaso, en la muestra general, al analizar el grupo de mujeres encontramos también que a menor IMC mas fracaso. En varones encontramos una correlación diferente, la correlación en varones es que a mayor IMC mayor fracaso. Cuando observamos la relación entre la dosis en el grupo general, entre la dosis y el éxito fracaso observamos que a mayor dosis mayor éxito, en el grupo de mujeres observamos la misma relación a mayor dosis mayor éxito y en el grupo de los varones observamos también que mayor dosis mayor éxito.

Número de pinchazos

El estudio fue realizado para evaluar la efectividad en pacientes con detrusor hiperactivo refractario antimuscarínicos y uno de los parámetros evaluados no fue vejiga dolorosa, sino que fue la percepción del paciente de su condición vesical.

Un estudio investiga la respuesta que hay a la toxina botulínica A en vejiga según el número de pinchazos, este estudio se realizó sobre 67 pacientes que fueron distribuidos

de forma randomizada en 3 grupos, un grupo recibió 100 U de toxina botulínica A en 10 ml, en 10 pinchazos, otro grupo recibió 100 U de toxina botulínica A en 10 ml, en 20 pinchazos y otro grupo recibió 100 U de toxina botulínica A en 10 ml, en 40 pinchazos, se evalúan los resultados con una escala de respuesta global, también con una escala de los síntomas de vejiga hiperactiva y con una escala de la severidad de la urgencia, también se evalúa la percepción que tienen los pacientes de la condición de vejiga dolorosa en un diario miccional y parámetros urodinámicos el resultado principal fue comparar las respuestas en las escalas de respuesta global, lo que se observó fue que no hubo diferencias en el éxito del tratamiento entre los tres grupos y tampoco hubo diferencias en el volumen de orina residual posmiccional entre los tres grupos, los autores del estudio llegan a la conclusión de que es preferible inyectar las 100 U de toxina botulínica A en 10 sitios (691).

En nuestro estudio los profesionales que realizaron la inyección de toxina botulínica siguieron el mismo protocolo en todos los pacientes: primero 3 pinchazos en cara lateral izquierda, segundo 3 pinchazos en cara lateral derecha, después en fondo. Posteriormente se completa el número de pinchazos según la dosis a instilar. Este proceder se realiza así porque si surge alguna complicación, como sangrado del urotelio que impida completar el procedimiento, al menos se ha realizado una inyección mínima en sendas caras laterales.

Potenciadores

Se realizó un estudio del efecto de la instilación de la toxina botulínica A en bebida o incluida en un hidrogel inerte sensible al calor para el tratamiento de la vejiga hiperactiva idiopática, este es un estudio doble ciego randomizado. Este estudio se realiza porque se ha sugerido la hipótesis de que aumentar el tiempo en el cual el urotelio se expone a la toxina botulínica A después de una inyección intravesical podría aumentar los efectos, el gel inerte que se ha investigado aquí se llama TC3, que es un hidrogel inerte sensible al calor el cual a través de la creación de una sustancia abultante intravesical proporciona una liberación lenta de la droga, después de la toxina botulínica A, después de la instilación. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la toxina botulínica A, incluida en este gel inerte TC3 en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática, se investigan 39 mujeres de edad media 53 años con rango entre 30 y 65, se distribuyen de forma randomizada en cuatro grupos cada grupo recibe 50 ml de las siguientes instilaciones:

- El grupo A formado por 9 pacientes que reciben cloruro sódico al 0,9%, grupo placebo.

- El grupo B formado por 9 pacientes que reciben 200 U de toxina botulínica A incluidas en el gel TC3.
- El grupo C formado por 10 pacientes que reciben 200 U de toxina botulínica A incluidas en el gel TC3 mas dimetilsulfóxido.
- El grupo D formado por 9 pacientes que sólo recibe dimetilsulfóxido.

Las variables se midieron antes de empezar el estudio y un mes después del tratamiento, los resultados fueron que cuando se realizó un análisis estadístico convencional con el test de Crush Casbalis no hubo diferencias significativas entre los grupos, pero cuando se hace un análisis estadístico basado en algoritmos matemáticos se demostró la superioridad del beneficio conseguido en el grupo que recibía la toxina botulínica incluida en el gel TC3 respecto a los otros grupos, la superioridad fue demostrada en el número de episodios de urgencia, en el número de episodios de pérdida de orina y en cuestionario PPBC , que es el cuestionario de percepción del paciente de sus problemas , el grupo D que era aquel que recibió dimetilsulfóxido demostró su superioridad sobre los otros grupos en la reducción del número de episodios de nocturia en 72 horas, en las conclusiones del estudio la instilación intravesical de la toxina botulínica A incluida en un Gel TC3 puede ser una alternativa a la inyección intramural en un grupo seleccionado de pacientes (692).

Un estudio investiga la inyección de azul de metileno mejora la técnica de inyección de toxina botulínica A, para ello adiciona azul de metileno a la toxina botulínica para tratar la vejiga hiperactiva, investiga si la adicción de azul de metileno facilita la observación de los sitios de inyección para mejorar la distribución de la droga. El estudio se realizo entre diciembre de 2014 y abril de 2016 en 30 pacientes, 6 varones y 24 mujeres con edad media de 57 años, con rango entre 23 y 80 años, cada paciente recibió 100 U toxina botulínica A disueltas en 9,5 mm³ de suero fisiológico al que se añadió medio mm de azul de metileno, la inyección submucosa fue realizada por cistoscopia incluyendo el triangulo vesical. Durante el curso de 600 inyecciones se observo que la inyección de metileno facilito el procedimiento, la distribución exacta de la solución, solamente no se pudo observar en 43 inyecciones en 7 pacientes, el rango de distribución de la droga varia entre 1 y 2,5 centímetros. La evaluación farmacológica demostró que no hubo interacción entre el azul de metileno y la toxina botulínica A, este estudio concluye que la adicción de una solución coloreada mejora y facilita la inyección de toxina botulínica A tanto en el propio

control de la técnica como el la distribución de la droga y no hubo interacción farmacológica entre la toxina botulínica A y el azul de metileno (693).

En nuestro estudio, todas las inyecciones de toxina botulínica fueron preparadas de forma directa en el propio quirófano, con transporte directo en frío desde el Servicio de Farmacia. Toda la toxina fue preparada solo en suero fisiológico.

Tiempo de tratamiento

Una revisión sistemática en PubMed sobre la utilización de la toxina onabotulinum A (Botox®) para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor informa de que la toxina es altamente efectiva en la mayoría de los estudios, incluso aunque se han descrito un amplio rango de técnicas de inyección y de dosis. El inicio de los efectos aparece habitualmente al cabo de 2 semanas y alcanza el pico a las 2-6 semanas, manteniéndose el efecto durante 6-8 meses, o incluso más tiempo. Dependiendo de la dosis, algunos pacientes presentan alto volumen de orina residual postmiccional y necesitan autocateterismos limpios intermitentes (CIC). Muy pocos y bien tolerados efectos secundarios se describieron. Los detalles de la técnica de inyección, intervalo de tiempo entre inyecciones repetidas y dosis, está aun en debate y harían falta más estudios randomizados y controlados con placebo (683).

En nuestro estudio, algunos pacientes refirieron mejoría a partir del tercer día de la inyección, pero la mayoría también informaron de beneficio más alto en torno a las 2-4 semanas de la inyección. En todos lo pacientes se dejaba colocada una sonda uretral hasta pasadas 24 horas de la inyección. Sonda que le era retirada en su Centro de Salud al día siguiente. Todos los procedimientos fueron realizados en quirófano con sedación, sin anestesia, y en ningún caso se produjo pernoctación en el hospital. El motivo de dejar la sonda 24 horas ha sido una cuestión “empírica” de considerar que en los varones se puede producir una pequeña irritación uretral que cause obstrucción y en las mujeres también se garantiza un vaciado completo si hubiere un cistocele subclínico que propiciara más ITU tras el procedimiento.

Diagnósticos secundarios

Un estudio investiga los factores que en mujeres con detrusor hiperactivo pueden propiciar el fracaso de la inyección toxina botulínica A en la vejiga, de 200 U de toxina

botulínica en mujeres con detrusor hiperactivo refractario, es un ensayo randomizado que investiga la inyección de 200 U de toxina botulínica A frente a placebo con un seguimiento de 6 semanas. Se hace un análisis de regresión logística univariante y multivariante para analizar los factores demográficos y los parámetros clínicos basales en los no respondedores al tratamiento definidos como 20% o menos de mejoría en los episodios de urgencia y de pérdida de orina, 10 % o menos de descenso de los episodios de frecuencia miccional, no conseguir la continencia o no haber cambios, o haber un empeoramiento en el índice de impresión global de paciente de mejoría, tanto en el inicio del estudio como a las seis semanas. 122 mujeres fueron incluidas en el estudio 29 → 23,8 % , 24 → 19,7% , 19 → 15,6 % , fueron no respondedoras al tratamiento para la urgencia, vaciado y episodios de pérdida respectivamente, 59 pacientes que equivale a 48,4% fracasaron en conseguir la continencia y 28 que equivale al 23% fueron no respondedores en la escala de impresión global del paciente de mejoría, el ser fumadoras se asocio con no responder o no mejorar en los episodios de urgencias y también presentaron mayores episodios de pérdida de orina. La edad elevada y el IMC elevado mostraron una asociación leve con no responder en la escala de impresión global del paciente de mejoría, según este estudio debe advertir a las mujeres que ser fumadoras, tener edad avanzada o un IMC elevado puede predecir el fracaso de la respuesta al tratamiento con 200 U de toxina botulínica vesical (694).

Un estudio investiga cómo la fragilidad o las comorbilidades o la cirugía del tracto urinario inferior previa, afecta a la respuesta de la inyección de toxina botulínica A en la vejiga. El estudio se realizó en pacientes con vejiga hiperactiva. Considerando que la edad y las comorbilidades incrementan en sí mismas la vejiga hiperactiva y que la inyección intravesical de toxina botulínica A es el tratamiento de elección para los pacientes con intolerancia o refractariedad al tratamiento con antimuscarínicos, hay que tener en cuenta el riesgo aumentado de infecciones del tracto urinario o de residuo posmiccional elevado en estos pacientes. El sexo masculino, el tener un residuo posmiccional de base superior a 100 ml o tener comorbilidades, son factores de riesgo independientes que se asocian a efectos adversos como son la retención aguda de orina. El estudio evalúa la inyección intravesical de toxina botulínica A, su efectividad para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en pacientes con fragilidad, con comorbilidades médicas como la enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares crónicos, demencia, diabetes o cirugía previa

del tracto urinario inferior, como la cirugía de la próstata o la colocación de bandas suburetrales. Después del tratamiento, el 60% de los pacientes con fragilidad tuvieron un residuo posmiccional superior a 150 ml y el 11% tuvieron retención aguda de orina. Aunque la inyección intravesical de toxina botulínica A es segura, pacientes con enfermedad de Parkinson o con accidentes cerebrovasculares pueden presentar rangos de residuo posmiccional superiores. Los pacientes diabéticos tuvieron un riesgo elevado de tener un gran residuo posmiccional y en general tuvieron debilidad pos tratamiento. Los resultados del tratamiento fueron similares en pacientes con o sin historia de cirugía de próstata o de cinta suburetral. Los posibles efectos adversos y las estrategias de manejo de la vejiga deben ser consensuadas con los pacientes antes del tratamiento. La selección cuidadosa de los pacientes es importante y la seguridad del tratamiento y la eficacia deben ser evaluadas cuidadosamente (695).

Un estudio evaluó las características en mujeres que reciben toxina botulínica A, frente a neuromodulación sacra por incontinencia urinaria de urgencia refractaria, se investiga si las características clínicas y demográficas influyen en la respuesta al tratamiento y en la satisfacción. Este es el ensayo llamado Roseta que significa “vejiga hiperactiva refractaria neuromodulación sacra frente a toxina botulínica” se investiga la asociación de las características basales de los pacientes y las variables clínicas con la respuesta al tratamiento, y en la respuesta al tratamiento se define de dos formas:

- una reducción en la media de los episodios de incontinencia diarios durante seis meses.
- dos un descenso del 50 % o más en los episodios de incontinencia de urgencia a lo largo de seis meses.

La satisfacción se evaluó a través del cuestionario de satisfacción de vejiga hiperactiva, los resultados fueron que hubo una reducción mayor en los episodios de incontinencia de urgencia diaria, la media de estos episodios se asoció con un índice más alto de salud, el llamado índice de salud utilidad 3.

En el grupo de toxina botulínica A, hubo más reducción en los episodios de incontinencia en los dos grupos. La edad avanzada se asoció con un menor descenso de los episodios de incontinencia en los dos grupos, un índice de masa corporal alto se asoció con una reducción del 50% o más en los episodios de incontinencia después de cada tratamiento, una edad más alta o un índice de comorbilidad más alto se asoció con una menor reducción de los episodios de incontinencia, solo en el grupo de la toxina botulínica. En

el grupo de la toxina botulínica vesical el aumento de satisfacción se notó cuando tenían un índice de utilidad en salud más alta, pero fue menor la satisfacción con una edad más alta, como conclusiones en mujeres de edades avanzadas y con múltiples comorbilidades tienen una respuesta al tratamiento menor y menor índice de satisfacción con la toxina botulínica comparado con la neuromodulación sacra en los casos de incontinencia de urgencia refractaria (696).

En nuestro estudio en el subgrupo de resultado exitoso respecto al resultado temporal fueron más frecuentes las alergias a medicamentos (25.58%), DM (14.72%) y algunos tratamientos como los inmunosupresores (11.62%) o los antiagregantes (27.13%). Por el contrario en el subgrupo de resultado temporal fue más frecuente la patología osteoarticular (61.76%) o la neurogénica (35.29%).

HTA y vejiga hiperactiva

Investigando el efecto de la inyección de toxina botulínica intravesical en los síntomas de disreflexia autonómica en pacientes con daño de la médula espinal crónica, se encontró que controlaba la tensión arterial.

Hay pocas opciones de tratamiento para el manejo de la disreflexia autonómica en pacientes con daño de la médula espinal crónica. De acuerdo a algunos estudios, la toxina botulínica intravesical en los pacientes con disreflexia autónoma con daño medular crónico tiene un efecto preventivo en los síntomas disreflexia autonómica. Sin embargo, la utilidad de la inyección de toxina botulínica intravesical nunca ha sido informada para la disreflexia autonómica en adultos con daño de la medula espinal crónica cervical.

Se informa sobre el caso de un hombre de 62 años de edad que tiene daño de la medula espinal cervical crónica y una vejiga neurogénica debido a el daño medular crónico en las vertebrae C6 y C7 desde que tubo una caída en 1980. Presentaba un dolor de cabeza intermitente e hipertensión severa por la disreflexia autonómica persistente. Sus síntomas no habían mejorado con diferentes tratamientos conservadores, y el no podía ser sometido a una operación de extirpación de cáncer de pulmón por una presión arterial descontrolada. El control de su presión arterial fluctuante, fue realizado en el quirófano para recibir una inyección de toxina botulínica intravesical para los espasmos vesicales. Después de esta inyección, su presión arterial fue controlada y entonces el cáncer de pulmón pudo ser extirpado. Su mejoría se mantiene durante 6 meses.

En conclusión este caso sugiere que la toxina botulínica es un tratamiento para la disreflexia autónoma tanto como para la hiperactividad del detrusor neurogénica en pacientes con daño de la médula espinal crónico. Es necesaria mayor investigación para evaluar la eficacia de una inyección de la toxina botulínica intravesical, y su eficacia en el control de la disreflexia autonómica (697).

Un estudio evaluó la eficacia de la fesoterodina en mujeres de edad avanzada con vejiga hiperactiva en relación a padecer o no HTA en un análisis de 10 estudios doble ciegos controlados con placebo. La muestra completa del pool de los 10 estudios abarcaba a 2527 mujeres de edad avanzada con síntomas de vejiga hiperactiva, como incontinencia urinaria de urgencia. 1523 de esas mujeres (60.3%) tenían HTA, y 1004 no (39.7%). Los síntomas de vejiga hiperactiva y el IMC tuvieron valores más altos en las mujeres con HTA respecto a las mujeres que no la tenían ($p < 0.05$). Los síntomas de VH mejoraron en la semana 12 de tratamiento con fesoterodina frente al placebo tanto en las mujeres con como sin HTA ($p < 0.05$). La proporción de mejoría reflejada en la ausencia de episodios de incontinencia urianira de urgencia en el diario miccional, el descenso del número de micciones nocturnas, las molestias de los síntomas de la VH y la calidad de vida fueron mejores en la smujeres tratadas con fesoterodina en mujeres con y sin HTA. La incidencia de efectos adversos atribuidos a la fesoterodina fue similar en ambos grupos de mujeres: con HTA (39.3%) y sin HTA (44.6%). La boca seca y el estreñimiento fueron los más frecuentes tanto en mujeres con HTA (26.2% y 5.2%, respectivamente) como sin HTA (30.5% y 8.0%). Por lo tanto, la HTA no afecta a la eficacia y la seguridad de la fesoterodina en mujeres añosas con síntomas de VH incluida la incontinencia urinaria de urgencia (698).

En nuestro estudio hubo diferencia en la proporción de pacientes con HTA entre el subgrupo de resultado exitoso del tratamiento (37.98%) y el de resultado temporal (2.94%) ($p=0.0316$). Además, hubo más pacientes con HTA en subgrupo de resultado fracaso (43.33%) respecto al grupo de resultado exitoso del tratamiento (37.98%) ($p=0.0406$).

Anticolinérgicos.

Es un estudio que compara la eficacia de la toxina botulinica A frente a terapias vía oral como el mirabegron, anticolinérgicos vía oral y anticolinérgicos transdérmicos para tratar la vejiga hiperactiva es una revisión sistemática y un metanálisis de red. Este estudio compara las fuentes que incluyen, analiza que ensayos controlados, randimizados, ciegos

hay de investigación que tengan una duración superior a dos semanas y que comparen la dosis de la toxina botulínica A, anticolinérgicos bien vía oral o bien vía transdérmica, o mirabegrón, bien unos contra otros o bien contra placebo, en adultos con vejiga hiperactiva. Con modelos de efectos randomizados o Bayesianos se utilizan para ver los resultados en la semana 12, con el metaanálisis en red para ver si hay o no cambios desde una línea basal. El análisis de regresión en red se utilizó para ajustar diferencias desde la línea basal entre los estudios. La sensibilidad, del análisis excluye estudios que tienen gran riesgo de tener sesgos metodológicos.

Se encontraron 56 ensayos randomizados controlados para incluirlo en este metaanálisis en red. Para cada resultado se informó que pasa con la respuesta según la dosis. Para cada análisis de regresión, se utiliza que número de episodios se han disminuido como resultado sobre una línea basal. Después de 12 semanas, todos los tratamientos fueron más eficaces que el placebo. Los pacientes que recibieron 100 U toxina botulínica tenían en promedio la mayor reducción de episodios de incontinencia urinaria, de episodios de urgencia, de reducción de la frecuencia miccional, y tenían la mayor probabilidad de disminuir entre el 100% y 50% sobre la línea basal de episodios de incontinencia urinaria de esfuerzo al día. Cuando comparamos la toxina botulínica A con otras alternativas farmacéuticas, las diferencias favorecieron el uso de 100 U de toxina botulínica A, cuando se está comparando la respuesta de los episodios de urgencia y de los episodios de incontinencia urinaria de urgencia. El uso de 100 U toxina botulínica A también se asoció con una probabilidad más alta de disminuir entre el 100% y el 50% de los episodios de incontinencia urinaria al día, más que cualquier otro tratamiento aprobado en este estudio. Este estudio concluye que los resultados obtenidos indican que, después de 12 semanas de seguimiento la inyección de toxina botulínica A 100 U proporciona un alivio superior en los síntomas de la vejiga hiperactiva, comparado con cualquier otro tratamiento aprobado para este mismo problema, para la vejiga hiperactiva (699).

En nuestro estudio no hubo diferencia de los antecedentes de tratamiento con fármacos anticolinérgicos entre el subgrupo de pacientes que resultó tener un tratamiento exitoso con la toxina botulínica (21.70%) y aquellos que alcanzaron un resultado temporal (8.82%) o fracas (23.33%).

Diabetes

Un estudio sobre pacientes diabéticos que recibieron toxina botulínica A intravesical por hiperactividad del detrusor refractaria, comparó a 48 pacientes diabéticos con 48 pacientes no diabéticos de la misma edad. Se inyectaron 100 U de toxina botulínica en cada paciente y se realizó un estudio vídeo urodinámico antes de comenzar el estudio y a los 3 meses después del tratamiento. Los resultados se evaluaron con el test de percepción de los pacientes de las molestias vesicales y se consideró que el descenso en ese test de dos puntos o más puntos fue considerado exitoso. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se consideraron que podrían ser la retención aguda de orina o un gran residuo posmiccional, hacer fuerza para orinar, infecciones del tracto urinario, hematuria o debilidad generalizada, la edad media de los dos grupos fue similar, siendo la edad media en los pacientes diabéticos de 73 años y la edad media en los no diabéticos 72 años. Los cambios en los parámetros urodinámicos fueron comparables en los dos grupos, los resultados exitosos fueron similares a los seis meses de seguimiento, teniendo éxito el 56% de los pacientes diabéticos y 61% de los no diabéticos, lo que si hubo diferencia fue que en los pacientes diabéticos tenían más residuo posmiccional 60% frente a los no diabéticos 33%, residuo posmiccional alto y también fueron diferentes la aparición de debilidad generalizada, 10% de pacientes diabéticos frente a ningún paciente en los no diabéticos. Los parámetros urodinámicos basales en los pacientes diabéticos no predijeron, no se asociaron con la ocurrencia de efectos adversos y no hubo complicaciones mayores en ninguno de los dos grupos este estudio concluye que la inyección intravesical de toxina botulínica A es segura y efectiva en los pacientes diabéticos con detrusor hiperactivo refractario. Los pacientes diabéticos tienen que ser informados de que pueden tener un riesgo aumentado de residuo posmiccional después del tratamiento (700).

En nuestro estudio hay más pacientes diabéticos en el subgrupo de resultado de tratamiento exitoso (14.72%) respecto a los que alcanzan un resultado temporal (2.94%). Sin embargo, no hubo diferencia entre la proporción de pacientes diabéticos entre los de resultado exitoso y fracaso (16.66%).

Depresión

La toxina botulínica se utiliza para tratar algunos pacientes con depresión mayor. Un ensayo clínico randomizado investigó la eficacia de la toxina botulínica frente a placebo

en el tratamiento de la depresión mayor. 28 pacientes fueron distribuidos de forma randomizada bien a recibir Botox o placebo. Se aplicó el cuestionario de Depresión de Beck, en el inicio y a las 2 y 6 semanas. Hubo diferencia entre los dos grupos a las 6 semanas ($p=0.004$), pero no en el momento de inicio ni a las dos semanas ($p>0.05$). Ningún paciente presentó efectos secundarios (701).

Otro estudio también investiga la respuesta a la toxina botulínica en el trastorno de depresión mayor, concretamente con la inyección en la zona glabellar de la frente en mujeres y hombres que tienen trastorno depresivo mayor definido con los criterios de DSM-IV. Fueron treinta participantes que se asignaron a recibir bien toxina botulínica A o bien placebo en la frente. Las mujeres recibieron 29 unidades mientras que los varones recibieron 39 unidades, unos pacientes reciben la toxina botulínica desde el principio y otros la reciben en la semana 12, posteriormente se comparan los dos grupos, se miden las respuestas en las semanas 0, 3, 6, 12, 15, 18, y 24 se utilizan los siguientes cuestionarios, el cuestionario 9 de cuidados de la salud en los pacientes con depresión mayor, en segundo lugar el test de depresión de Beck y en tercer lugar la Escala de Depresión de Hamilton de 21 ítems. El resultado primario se midió con la escala de Hamilton, cuando había mejorado 50% o más, de reducción del score o nivel de la línea basal. El estudio se realizó entre julio de 2011 y noviembre de 2012.

Como resultado los pacientes que recibieron toxina botulínica A en la semana 0, respecto a los pacientes que recibieron la toxina en la semana 12, los pacientes que la recibieron desde el principio tuvieron una mejoría en los síntomas desde el principio comparados con los del placebo. La mejoría en la depresión mayor se mantuvo a las 24 semanas en los grupos de los pacientes que recibieron desde el principio la toxina botulínica incluso en aquellos que habien tenido también efectos cosméticos. La respuesta en el cuestionario de la escala de Hamilton, ocurrieron de forma favorable en el 55% del grupo que recibió la toxina botulínica A al principio, frente a el 24% de pacientes que mejoran en segundo grupo, y 0% de mejoría en el grupo placebo. Las proporciones de remisión de mejoría en la depresión medidos con la escala de Hamilton fueron del 18%, 18% y 0%, respectivamente en los grupos que la recibieron al principio, a la semana 12 y el placebo. La escala de Hamilton cayó en el 46% y en el 35% respectivamente cuando los pacientes reciben toxina botulínica desde el principio o toxina botulínica en el grupo 2, cuando la reciben en la semana 12, frente al 2% que responde cuando son el grupo placebo. La respuesta en

el cuestionario de depresión de Beck fue del 45% en el grupo primero, 33% en el grupo segundo, y 5% en el grupo placebo. Las respuestas de curación en el cuestionario de Beck fueron del 27% en el grupo 1, 33% en el grupo 2 y 5% en el grupo 3. La caída en el cuestionario de BECK fue del 42% el grupo primero, 35% en el grupo segundo frente al 15 % en el grupo placebo. Este estudio concluye que la inyección de toxina botulínica A en la región glabellar se asocia con una mejoría significativa en los síntomas de depresión mayor y es un tratamiento seguro y útil en el tratamiento de la depresión mayor (702).

En nuestro estudio no hubo diferencia en la proporción de pacientes que tenían tratamiento antidepresivo entre los que alcanzaron respuesta de éxito (36.43%) o de respuesta temporal (38.23%) ($p=0.1242$). Sin embargo, sí hubo diferencia en la proporción de pacientes que tenían tratamiento antidepresivo entre los que alcanzaron respuesta de éxito (36.43%) y fracaso (63.33%) ($p=0.002$).

Esta medida del diagnóstico secundario depresión en nuestro estudio se tenía al inicio y durante todo el seguimiento, sin haberse producido cambios en la medicación antidepresiva a lo largo del estudio. Del mismo modo en nuestro estudio no se encontraron pacientes que hubieran recibido toxina botulínica para tratar su depresión.

Tratamiento con toxina botulínica de la disfunción vesical.

La toxina botulínica A está disponible bajo tres diferentes complejos proteicos y no son intercambiables o comparables para que se puedan hacer estudios. El mejor tratamiento estudiado de la incontinencia urinaria es como resultado del tratamiento de la hiperactividad del detrusor neurogénica y de la hiperactividad del detrusor idiopática o vejiga hiperactiva utilizando la toxina botulínica A. Esta marca solo está aprobada para el tratamiento de la incontinencia urinaria como resultado de la hiperactividad del detrusor neurogénica a dosis de 200 U y para la hiperactividad del detrusor idiopática a una dosis de 100 U. En pacientes con la hiperactividad del detrusor como resultado de lesión de la médula espinal o de la esclerosis múltiple, la toxina botulínica A, a 200 U debe ser inyectar en 30 sitios diferentes en la vejiga evitando el trígono. Se ha demostrado que es altamente efectiva para disminuir los síntomas urinarios de incontinencia, para mejorar la calidad de vida, para mejorar capacidad vesical, y para disminuir la presión máxima del detrusor. Este efecto es independiente del uso concomitante de drogas orales anticolinérgicas. Los efectos adversos son moderados, principalmente infecciones del tracto urinario y el aumento de la orina residual posmiccional, que puede necesitar

cateterización limpia e intermitente. En pacientes con vejiga hiperactiva o hiperactividad del detrusor idiopática, la dosis de toxina botulínica A 100 U debe ser inyectada en 20 sitios evitando el triángulo. Esto disminuye de forma muy importante la incontinencia urinaria y mejora la calidad de vida. También disminuye los episodios de urgencia y frecuencia urinaria. Los efectos adversos son moderados, principalmente infecciones del tracto urinario y retención urinaria. La retención urinaria ocurre en el 5% de pacientes. Los candidatos al tratamiento con toxina botulínica A deben ser advertidos de que los efectos de la toxina son pasajeros y que puede ser necesario la repetición de la inyección de la toxina para mantener su efecto a largo plazo. No hay evidencia de que las inyecciones repetidas de la toxina disminuyan su eficacia (688).

Se sabe que la vejiga hiperactiva afecta del 12% al 17% de la población general y casi un tercio de estas personas van a tener incontinencia urinaria, lo cual afecta severamente a la calidad de vida. Los anticolinérgicos orales son el tratamiento farmacológico principal, pero están limitados por que tienen una eficacia limitada o tienen efectos secundarios, lo cual conduce a que se suspenda el tratamiento (703). Se realizó un ensayo controlado randomizado en fase 3 con placebo para investigar el uso de la toxina botulínica A para el tratamiento con pacientes con vejiga hiperactiva y con incontinencia urinaria. Se llevó a cabo en 557 pacientes, en fase 3, controlado con placebo del uso de la toxina botulínica A en pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria que habían respondido mal a los anticolinérgicos. Los pacientes que se incluyeron en este estudio tenían vejiga hiperactiva, 3 o más episodios de incontinencia urinaria de urgencia en 3 días y 8 o más micciones por día. Estos pacientes fueron distribuidos de forma randomizada 1:1 a recibir o inyección de toxina botulínica A en el detrusor 100 U o placebo. Los resultados principales fueron el cambio sobre la línea basal del número de episodios de incontinencia urinaria por día y el porcentaje de pacientes que tenían una respuesta positiva al beneficio del tratamiento en una escala medida en la semana 12. El resultado secundario incluyó los síntomas de vejiga hiperactiva y la calidad de vida relacionada con la salud. También se evaluaron los eventos secundarios.

Como resultado los pacientes tratados con toxina botulínica A disminuyeron significativamente los episodios de incontinencia urinaria y de frecuencia urinaria comparados con placebo, lo disminuyeron 22,9% frente al 6,5% de pacientes que habían recibido placebo, estos pacientes 22,9% estaban completamente continentales. Una mayor proporción de pacientes tratados con toxina botulínica A frente a los tratados con placebo,

tubieron una respuesta positiva en la escala de beneficio del tratamiento 60,8% en los tratados con toxina botulínica A frente a un 29,2% de los tratados con placebo. Todos síntomas de vejiga hiperactiva mejoraron los pacientes tratados con toxina botulínica A frente a los tratados con placebo. La toxina botulínica A mejoro la calidad de vida relacionada con la salud en todas las medidas. La infección del tracto urinario no complicada fue el evento adverso más frecuente. El 5.4% de los pacientes experimentaron retención urinaria.

Como conclusión la inyección de 100 U de toxina botulínica A mejora significativa, los síntomas de vejiga hiperactiva y la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes que no respondieron al tratamiento con anticolinérgicos no los toleraron (703).

Coste – Efectividad

Se han comunicado análisis de coste-efectividad con el uso de anticolinérgicos frente a la toxina botulínica para la incontinencia urinaria de urgencia. Un ensayo randomizado comparó el coste-efectividad de la toxina botulínica frente a la medicación anticolinérgica en el manejo de la incontinencia urinaria de urgencia.

Para ello se hace un estudio de coste-efectividad analizando los pacientes tratados con anticolinérgicos frente a pacientes tratados con toxina botulínica con un ensayo randomizado, en este ensayo se comparan tratados diariamente con medicación anticolinérgica frente a la inyección en el detrusor de 100 U de toxina botulínica. Los costes incluyen el coste de tratamiento, los costes pagados por el paciente, la utilización de los servicios médicos y no médico durante un ensayo que dura 6 meses. Se utiliza la calidad ajustada por años de vida calculada basando en un cuestionario derivado de la medida de utilidad y basado en un prorrateo anual de datos recogidos de la línea basal de 6 meses. También se estima el promedio de costes directos para para cada tratamiento durante 9 meses, que es la duración de tiempo aproxima que supone que los pacientes tratados con Botox mantienen el resultado.

Los resultados se analizaron en las 231 mujeres que completaron un seguimiento de 6 meses tratadas con anticolinérgicos frente a las tratadas con toxina botulínica 119 mujeres tratadas con anticolinérgicos frente a 112 mujeres tratadas con toxina botulínica. La media de reducción de los episodios de incontinencia urinaria de urgencia por día no fue diferente entre los dos grupos. Los costes medios directos acumulativos a lo largo de los primeros 6 meses también fueron similares; fueron 1339 \$ para el grupo tratado

con anticolinérgicos y 1266 \$ para las tratadas con toxina botulínica, con unos costes de anticolinérgicos que excedían a los costes de la toxina botulínica después de los 6 meses. Ambos grupos tenían ganancias considerables de la calidad de vida ajustada por años. EL ensayo de 6 meses alargándolo a medidas de 12 meses, los grupos de anticolinérgicos y de toxina botulínica tenían un promedio de ganancia en calidad de vida de 0,702 para los anticolinérgicos y 0,707 para los tratadas con toxina botulínica, respectivamente. La estimación a los 9 meses favorece a la toxina botulínica, demostrando que los participantes con anticolinérgicos tienen mayor coste por mes y un adecuado control de síntomas; tienen un coste de 305 \$, para los pacientes tratados anticolinérgicos, comparado con un coste de 207\$, para los tratados con toxina botulínica, en el análisis a los 9 meses. El estudio concluye que las medicaciones con toxina botulínica y anticolinérgicos tienen similar coste y efectividad a los 6 meses en el tratamiento de incontinencia urinaria de urgencia. Si nosotros consideramos los costes a 9 meses, la toxina botulínica mejora significativamente, porque disminuye los costes con similar control de los síntomas respecto a los anticolinérgicos (704).

Nuestro estudio está realizado en un medio donde los pacientes jubilados tienen gratuita la medicación anticolinérgica, pero las personas que han de costearse los anticolinérgicos, se quejan de su carestía. Por otra parte, todas las personas, jubiladas o no, reciben de forma gratuita la toxina botulínica. Esto hace que a nivel práctico y por motivos económicos la toxina botulínica salga ganando en nuestro estudio frente a los anticolinérgicos de cara a la aceptación y adherencia del paciente.

Botox y cirugía de próstata

Se ha comunicado un estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo de la inyección de toxina botulínica A en el detrusor para tratamiento de vejiga hiperactiva refractaria persistente después del manejo quirúrgico de la hiperplasia benigna de próstata. Evalúa la eficacia de la toxina botulínica A, en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria después del tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. El estudio se realizó en dos centros. Fue un estudio piloto randomizado doble ciego, llevado a cabo en pacientes con vejiga hiperactiva secundaria a obstrucción del tracto de salida de la vejiga, refractaria al tratamiento anticolinérgico y persistente después de más de 3 meses después de la operación quirúrgica para aliviar la obstrucción, con un índice de síntomas prostáticos (IPSS) > 12. Los pacientes fueron randomizados de forma 1: 1 bien a recibir

200 unidades de toxina botulínica A frente a placebo. Quince pacientes recibieron toxina botulínica A frente a 13 pacientes que recibieron placebo. El principal resultado seguimiento se llevo a cabo en la semana 1 y después en los meses 1, 3, 6 y 9. El principal resultado fue la reducción en los episodios de frecuencia de micción durante 24 horas medidos en un diario miccional de 3 días. Un resultado secundario fue el flujo máximo miccional (Qmax), residuo posmiccional y el score o la escala IPSS.

Los resultados fueron que los pacientes que recibieron toxina botulínica A demostraron una mejoría significativa en la calidad de vida a los 180 y 270 días después del tratamiento, así como unos mejores niveles en los Cuestionarios de Incontinencia. La frecuencia urinaria basal fue 10.5 frente a 11.0 episodios miccionales por día. Los episodios de frecuencia se redujeron de 11 episodios a 8 episodios por día en el grupo de tratamiento. El grupo de placebo no mejoro los episodios de frecuencia miccional. Esta respuesta perduro 90 días, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa. El IPSS, el residuo posmiccional, y la urgencia no cambiaron postoperatoriamente en los dos grupos. El estudio concluye que la toxina botulínica A es segura en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior irritativos refractarios después del tratamiento quirúrgico de la hiperplasia benigna de próstata. Hubo una mejora en la frecuencia diaria, aunque estos resultados no son significativos estadísticamente. Ensayos más grandes son necesarios para ayudar a caracterizar la utilidad de la toxina botulínica A en el tratamiento de la vejiga hiperactiva secundaria a la hiperplasia benigna de próstata (705).

En nuestro estudio no hubo diferencia en la proporción de pacientes intervenidos de adenoma prostático entre el grupo que alcanzó el resultado de éxito (75%) frente al grupo de resultado temporal (72.72%) ($p=0.8257$). Sin embargo, encontramos diferencia en el grupo de fracaso, donde ningún varón había sido intervenido de la próstata (0%). Es de reseñar que este grupo es poco numeroso (16 pacientes), frente al de éxito (64 varones) o los de resultado temporal (44 varones).

Botox y cirugía de la incontinencia

Un estudio investigó la cirugía de reparación transvaginal después de que haya habido una perforación por malla uretral. Evalúa los resultados y los procedimientos para corregir estas secuelas. La lesión uretral resultante de la colocación de cintas de malla suburetrales transvaginal es una complicación rara con una incidencia estimada inferior

al 1%. Nuestro objetivo fue revisar el manejo quirúrgico y los resultados funcionales de las mujeres que habían presentado una perforación de malla uretral después de la colocación de una cinta suburetral, en la uretra media. Esto es un estudio multicéntrico retrospectivo que revisa las mujeres operadas entre enero de 2011 y marzo de 2016 en dos instituciones, después de haberle extirpado una cinta suburetral por perforación, realizándose esta operación cirujanos expertos en cirugía reconstructiva del suelo pélvico. Se analizan los datos preoperatorios, los detalles operatorios y los resultados postoperatorios, bien por teléfono en 13 casos, o bien comparándolos, con los resultados sobre una línea basal, los resultados en el seguimiento, registrados en la historia clínica. Los resultados obtenidos fueron que en 19 mujeres se había extirpado la cinta por vía transvaginal por una perforación de malla uretral. Ocho mujeres (42%) habían tenido previamente una cirugía de revisión de la cinta. 60% de mujeres tenía resolución de su dolor postoperatorio pélvico. En el seguimiento, 92% dijeron que volvían a tener incontinencia urinaria, y tres mujeres habían tenido cinco procedimientos adicionales: Una mujer porque se había extruido la malla de prolapso vaginal, una mujer incontinencia había recibido toxina botulínica vesical por incontinencia, una mujer había tenido una cinta de fascia del músculo recto autóloga, una mujer había tenido colpopexia por prolapso, y una mujer había tenido inyección en el punto gatillo por dolor. La impresión global de los pacientes y la mejoría global de los pacientes fue accesible en 13 pacientes, de las cuales siete (54%) informaron que después de las operaciones estaban mejor o mucho mejor. El estudio demuestra que el manejo de la perforación de mallas uretrales es complejo, que la mayoría de las mujeres informan de que llega a desaparecer el dolor, y que tienen una satisfacción en una alta proporción después de estas operaciones a pesar de los altos grados de incontinencia (70%).

En nuestro estudio, no hubo diferencia en la proporción de pacientes intervenidos de incontinencia urinaria entre el subgrupo que alcanzó el resultado de éxito (46.51%) frente al grupo de resultado temporal (47.05%) ($p=0.1019$). Tampoco hubo diferencia en el grupo de fracaso, donde la proporción fue de 56.660% ($p=0.1966$).

VI.CONCLUSIONES

1.La edad y el índice de masa corporal no se relacionan con el éxito o el fracaso de la aplicación de toxina botulínica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva ni en mujeres ni en varones.

2.Dosis más elevadas de toxina botulínica se relacionan con mejor respuesta terapéutica respecto a dosis inferiores con una media de 114 U respecto a 100 U en mujeres y dosis de 187 U respecto a 137 U en varones.

3.Los diagnósticos secundarios o condiciones más prevalentes en mujeres tratadas con toxina botulínica por vejiga hiperactiva son el antecedente de corrección quirúrgica de incontinencia urinaria (51.14%), hipertensión arterial (45%), tratamiento concomitante con antidepresivos (42.74%), patología osteoarticular (32.06%), alergia a medicamentos (30.53%) y patología neurogénica (27.48%).

4.Los diagnósticos secundarios o condiciones más prevalentes en varones tratados con toxina botulínica por vejiga hiperactiva son el antecedente de tratamiento quirúrgico de hiperplasia benigna de próstata (64.51%), hiperplasia benigna de próstata (58.06%), tratamiento concomitante con antidepresivos (41.93%), antecedente de tratamiento quirúrgico de incontinencia urinaria (36.29%), tratamiento concomitante con inmunosupresores (29.03%) e hipertensión arterial (22.58%).

5.La hipertensión arterial es más frecuente en pacientes con fracaso al tratamiento con toxina botulínica por vejiga hiperactiva.

6.La patología neurogénica es más frecuente en pacientes con respuesta temporal que precisa reinyección de toxina botulínica por vejiga hiperactiva que en las respuestas de éxito que no precisan reinyección.

7.La concomitancia de tratamiento antidepresivo es más frecuente en pacientes con fracaso o con respuesta temporal al tratamiento con la toxina botulínica por vejiga hiperactiva que en las respuestas de éxito en mujeres o varones respectivamente.

8.El antecedente de cirugía de corrección de la incontinencia urinaria se relaciona con más fracaso en el tratamiento con la toxina botulínica por vejiga hiperactiva en mujeres.

9.La concomitancia de infecciones del tracto urinario de repetición no se relaciona con éxito o fracaso en el tratamiento con la toxina botulínica por vejiga hiperactiva en mujeres.

10.La concomitancia de tratamiento con anticolinérgicos se relaciona con más necesidad de reinyección de la toxina botulínica respecto al tratamiento con éxito de la vejiga hiperactiva en varones.

11.El diagnóstico de hiperplasia benigna de próstata se relaciona con éxito en el tratamiento con la toxina botulínica por vejiga hiperactiva respecto al resultado de respuesta temporal con necesidad de reinyección de la toxina o fracaso del tratamiento.

VII.BIBLIOGRAFIA

1. Abrams P. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167–78.
2. Abrams P. *Neurourol Urodyn.* *Neurourol Urodyn* 2006;25:293.
3. Haylen B. *Neurourol Urodyn.* *Neurourol Urodyn.* 2010;29:4–20.
4. Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, Castro-Diaz D, Craggs M, Haab F, et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU international.* 2005;95(3):335-40.
5. Cidre MJ. ¿Cómo debemos abordar el diagnóstico de la vejiga hiperactiva en mujeres?. *Actas Urol Esp.* 2015.
6. García-Sánchez Angel, Padilla-Fernandez Bárbara. Incontinencia urinaria de urgencia femenina. . Lorenzo-Gomez© M, editor. Salamanca: María Fernanda Lorenzo Gómez; 2014. ISBN 978-84-617221-5-0. cap. 19 p.9-27
7. Abrams P. *Overactive Bladder.* Paris2012 [
8. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU international.* 2009;104(3):352-60.
9. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P. Symptom bother and health care-seeking behavior among individuals with overactive bladder. *European urology.* 2008;53(5):1029-37.
10. Irwin DE, Milsom I, Hunskar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *European urology.* 2006;50(6):1306-14; discussion 14-5.
11. Milsom I, Abrams P, Cardozo L. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. . *BJU international.* 2001;87:760-6.
12. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World journal of urology.* 2003;20(6):327-36.
13. Tubaro A, Palleschi G. Overactive bladder: epidemiology and social impact. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17(5):507-11.
14. Irwin DE, Milsom I, Reilly K, Hunskar S, Kopp Z, Herschorn S, et al. Overactive bladder is associated with erectile dysfunction and reduced sexual quality of life in men. *J Sex Med.* 2008 Dec;5(12):2904-10.
15. Hunskar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU international.* 2004;93(3):324-30.
16. Martínez Agulló E, Ruiz Cerdá JL, Gómez Pérez L, Ramírez Backhaus M, Delgado Oliva F, Rebollo P, et al. Prevalencia de Incontinencia Urinaria y Vejiga Hiperactiva en la población española: Resultados del Estudio EPICC. *Actas urológicas españolas.* 2009;33:159-66.
17. Modroño Freire MJ, Cuña Ramos FO, Valero Paternain M, Gayoso Diz P, Blanco Ramos M, Sánchez Cougil MJ. Estudio de la prevalencia de la incontinencia urinaria en mujeres desde 18 a 65 años y su influencia en la calidad de vida. *Atención Primaria.* 1999;34(3):134-9.

18. Sánchez González R, Rupérez Cordero O, Delgado Nicolás MA, Mateo Fernández R, Hernando Blázquez MA. Prevalencia de incontinencia urinaria en la población mayor de 60 años atendida en atención primaria. *Atención Primaria* 1999;24(7):421-4.
19. Canelo JM. Calidad de vida relacionada con la salud: un indicador de resultados y efectividad clínica. Gómez ML, editor. Salamanca2014.
20. Kelleher R, Abrams P, Cardozo L, Khoury S. Patient reported outcome assessment. Committee 5B. 2012;5th International Consultation on Incontinence.
21. Farrell SA, Bent A, Amir-Khalkhali B, Rittenberg D, Zilbert A, Farrell KD, et al. Women's ability to assess their urinary incontinence type using the QUID as an educational tool. *Int Urogynecol J*. 2013;24(5):759-62.
22. Hess R, Huang AJ, Richter HE, Ghetti CC, Sung VW, Barrett-Connor E, et al. Long-term efficacy and safety of questionnaire-based initiation of urgency urinary incontinence treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):244 e1-9.
23. Reis RB, Cologna AJ, Machado RD, Machado MT, Nogueira L, Reis LO, et al. Lack of association between the ICIQ-SF questionnaire and the urodynamic diagnosis in men with post radical prostatectomy incontinence. *Acta Cir Bras*. 2013;28 Suppl 1:37-42.
24. Shy M, Fletcher SG. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2013;8(1):45-50.
25. Ko Y, Lin SJ, Salmon JW, Bron MS. The impact of urinary incontinence on quality of life of the elderly. *Am J Manag Care*. 2005;11(4 Suppl):S103-11.
26. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int*. 2008;101(11):1388-95.
27. Riss P, Kargl J. Quality of life and urinary incontinence in women. *Maturitas*. 2011;68(2):137-42.
28. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *European urology*. 2014;65(1):79-95.
29. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, Kopp Z, Reeves P, Kelleher C. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU international*. 2009;103(2):202-9.
30. Reeves P, Irwin D, Kelleher C, Milsom I, Kopp Z, Calvert N, et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *European urology*. 2006;50(5):1050-7.
31. Papanicolaou S, Pons ME, Hampel C, Monz B, Quail D, Schulenburg MG, et al. Medical resource utilisation and cost of care for women seeking treatment for urinary incontinence in an outpatient setting. Examples from three countries participating in the PURE study. *Maturitas*. 2005;52 Suppl 2:S35-47.
32. Frutos JP. Anatomía quirúrgica del suelo pelviano. . Sierra© JM, editor. Madrid2006 Atlas de incontinencia urinaria y suelo pélvico.
33. García-Sánchez Angel, Padilla-Fernández Bárbara. Anatomía del suelo pélvico en la mujer. . Lorenzo-Gomez Maria-Fernanda© M, editor. ISBN 978-84-617221-5-0. Salamanca2014.
34. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Diokno AC. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2007;70(1):16-8.
35. Raz S, Rosenblum N, Eilber C. Cirugía reconstructiva de la vejiga. Selected topics in Urogynecology. OEoA. 2003.

36. Crespo Ferrer C, Montesinos Sepúlveda L, Fillol Crespo M. Fisiopatología de la micción. Nuevos conceptos. *Suelo Pélvico*. 2014;10.
37. Victor E, Reuter. Urethra. *Urologic Surgical Pathology*. 2014:542-58.
38. Oliva FD, Pérez LG, Agulló EM. Anatomía y fisiología de la continencia urinaria. En *Atlas de incontinencia urinaria y suelo pélvico*. 2006:27-52.
39. Netter F. Riñones, uréteres y vejiga urinaria. Colección Ciba de ilustraciones médicas. . Salvat. 1979:2-35.
40. Zhou A, Ming M, PhD, Netto, George J, Epstein M, et al. Anatomy and Histology of the Urinary Bladder. . *High-Yield Uropathology*. 2012:134-5.
41. Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional. 10 ed. ed. ROUVIERE H, DELMAS A, editors. Barcelona, España: Masson; 2001.
42. García JG, Mora CN, Cuesta JA. Anatomía de la continencia. Prostatectomía radical *Atlas de técnica quirúrgica*. . Madrid: Luzán. 2010;5:69-80.
43. Padilla B, Fernández, Gómez ML. Anatomía del suelo pélvico en el varón. En *Suelo Pelviano II*. 2014;cap. 2(ISBN I.S.B.N. 978-84-617-2215-0):27-40.
44. Frutos JP. Anatomía quirúrgica del suelo pelviano. En *Atlas de incontinencia urinaria y suelo pélvico*. Sierra© JM, editor. Madrid2006.
45. Mateu JD, Roig JS. Anatomía de la uretra y genitales externos. En *Cirugía reconstructiva uretral*. . MASSON, editor. Barcelona2004.
46. Reuter, Victor E. *Urologic Surgical Pathology*. 2014:542-58.
47. Griffin, Nyree, FRCR M, Grant, Alexander L. Grainger & Allison's *Diagnostic Radiology Essentials*. 2013:466-9.
48. Kohler TS, Yadven M, Manvar A, Liu N, Monga M. The length of the male urethra. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2008;34(4):451-4; discussion 5-6.
49. Blasco JL, Gonzalez MS, Arenas JL, Edit NC. Anatomía: testículo, vía seminal, próstata y glándulas accesorias. En *Tratado de andrología y medicina sexual*. Panamericana M, editor. Madrid2011.
50. Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. *The Journal of urology*. 1996;156(3):995-7.
51. Otero JR, Esteban MD, Antolín AR. Fundamentos anatómicos de la erección del pene. *N Cruz*. 2011;Cap. 56:480-9.
52. J Salinas, Virseda M. Introducción a la urodinámica. Síntomas de almacenamiento y vaciamiento. . Edit Grupo editorial Entheos SL, editor. Madrid 2006.
53. Agulló EM. Neurofisiología de la micción. En *Incontinencia Urinaria: conceptos actuales*. . Indas. 1990:53-72.
54. Kondo A, Susset JG, Lefavre J. Viscoelastic properties of bladder. I. Mechanical model and its mathematical analysis. *Invest Urol*. 1972;10(2):154-63.
55. Fernández BP, Gómez ML. Neurofisiología del suelo pelviano. . 2014:41-55.
56. Oliva FD, Pérez LG, Agulló EM. Anatomía y fisiología de la continencia urinaria. En *Atlas de incontinencia urinaria y suelo pélvico*. . 2006:27-52.
57. Blaivasn J. The neurophysiology of micturition: Clinical study of 550 patients. *The Journal of urology*. 1982;127:958.
58. Agulló EM. Neurourología. Secuencia miccional. En *Incontinencia urinaria: conceptos actuales*. . Ed Indas. 1990.
59. MedlinePlus. Nervios en la pelvis. 2011 [
60. Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, Kitta T, Furuta A, Chancellor MB, et al. Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction. *Korean J Urol*. 2014;55(2):81-90.

61. Hood B, Andersson KE. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013;20(1):21-7.
62. Bradley WE, Timm GW, Scott FB. Innervation of the detrusor muscle and urethra. *The Urologic clinics of North America*. 1974;1(1):3-27.
63. Díez Itza I. Consideraciones especiales del manejo de la vejiga hiperactiva en la paciente anciana. *Suelo Pélvico*. 2014;10.
64. Madersbacher S, Pycha A, Schatzl G, Mian C, Klingler CH, Marberger M. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *Urology*. 1998;51(2):206-12.
65. Trowbridge ER, Wei JT, Fenner DE, Ashton-Miller JA, Delancey JO. Effects of aging on lower urinary tract and pelvic floor function in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2007;109(3):715-20.
66. Adot-Zurbano J. Neuropatía del pudendo: diagnóstico y tratamiento. . In: Lorenzo-Gomez Maria-Fernanda, editor. *Suelo Pelviano II*. 1. Salamanca, España: Librería Cervantes, Salamanca, España; 2014. ISBN 978-84-617221-5-0 p. 445-61.
67. Sierra JM. Conceptos y terminología actualizada en incontinencia urinaria y prolapsos urogenitales. . *pélvico EAdiuy*, editor. madrid2006. Tema 6 p.
68. SINUG GEdUyd. Consenso sobre terminología y conceptos de la función del tracto urinario inferior. *Actas Urol Esp*. 2005;29:16-30.
69. Sierra JM, editor. Etiología, patogenia, tipos y clasificaciones de incontinencia urinaria y prolapsos urogenitales. . Madrid 2006.
70. Kanai A, Andersson KE. Bladder afferent signaling: recent findings. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1288-95.
71. Hill WG. Control of urinary drainage and voiding. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(3):480-92.
72. Jackson S. Female urinary incontinence--symptom evaluation and diagnosis. *European urology*. 1997;32 Suppl 2:20-4.
73. León MR, Sierra JM, editors. Valoración clínico-diagnóstica de la incontinencia y suelo pélvico. . Madrid2006.
74. Burkhard F, Lucas M, Berghmans L, Bosch J, Cruz F, Lemack G. EAU guidelines on urinary incontinence. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology. 2016.
75. Blaivas JG. Diagnostic evaluation. *Semin Urol*. 1989;7(2):65-77.
76. Muñoz Muñiz M, Usandizaga Elio R, Santisteban Padró J. Evaluación diagnóstica de las mujeres con síntomas de vejiga hiperactiva. *Suelo Pélvico*. 2014;10.
77. Yanni FY, Nichol MB, Andrew PY, Ahn J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California Medicaid program. *Value in Health*. 2005;8(4):495-505.
78. Ludviksson K. The value of clinical examination of the female incontinent patient. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1997;166:19-23.
79. Gómez ML, García AG, Fernández BP, Criado FG, Abuín JS, Canelo JM, et al. Factores de riesgo de fracaso de la corrección de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz. *Actas Urol Esp*. 2011;35(8):454-8.
80. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):213-40.
81. Weiss JP, Blaivas JG, Stember DS, Brooks MM. Nocturia in adults: etiology and classification. *Neurourol Urodyn*. 1998;17(5):467-72.

82. Pons MEa, Clota MP, González AP, Álvarez PR. Nicturia en mujeres con síntomas de incontinencia urinaria: análisis de las variables clínicas y urodinámicas asociadas. . *Actas Urol Esp*. 2005;29(4):378-86.
83. Homma Y, Ando T, Yoshida M, Kageyama S, Takei M, Kimoto K, et al. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(3):204-9.
84. Nygaard I, Holcomb R. Reproducibility of the seven-day voiding diary in women with stress urinary incontinence. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2000;11(1):15-7.
85. Brown JS, McNaughton KS, Wyman JF, Burgio KL, Harkaway R, Bergner D, et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology*. 2003;61(4):802-9.
86. Resel-Folkersma Luis. Incontinencia urinaria masculina. Lorenzo-Gomez Maria-Fernanda © M, editor. ISBN 978-84-617221-5-0. Salamanca2014.
87. Serra AC, Backhaus MR, Casado JS, Folkersma LR. Diagnóstico de la incontinencia urinara masculina. Elsevier E, editor. Madrid2011.
88. Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L, Robinson D. Validity and reliability of the patient's perception of intensity of urgency scale in overactive bladder. *BJU international*. 2011;107(10):1612-7.
89. López-Fando L, Carracedo D, Jiménez M, Vicente JGd, Martínez L, Cañizo CGd. Análisis coste-efectividad de las principales herramientas diagnósticas en mujeres con vejiga hiperactiva: historia clínica, diario miccional y estudio urodinámico. . *Actas Urol Esp*. 2015;39:40-6.
90. Siltberg H, Victor A, Larsson G. Pad weighing tests: the best way to quantify urine loss in patients with incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1997;166:28-32.
91. Krhut J, Zachoval R, Smith PP, Rosier PF, Valansky L, Martan A, et al. Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(5):507-10.
92. Al Afraa T, Mahfouz W, Campeau L, Corcos J. Normal lower urinary tract assessment in women: I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests, and bladder diaries. *Int Urogynecol J*. 2012;23(6):681-5.
93. Malik RD, Cohn JA, Fedunok PA, Chung DE, Bales GT. Assessing variability of the 24-hour pad weight test in men with post-prostatectomy incontinence. *International braz j urol*. 2016;42(2):327-33.
94. Marchetti AA, Marshall VF, Shultis LD. Simple vesicourethral suspension; a survey. *Am J Obstet Gynecol*. 1957;74(1):57-63.
95. Crystle CD, Charne LS, Copeland WE. Q-tip test in stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1971;38(2):313-5.
96. Rosenman A, Hacker N, Gambone D, Hobel C. *Pelvic Floor Disorders*. . Gynecology EHMSEoOa, editor. Philadelphia: Elsevier; 2016.
97. Sandvik H, Hunnskaar S, Seim A, Hermstad R, Vanvik A, Bratt H. Validation of a severity index in female urinary incontinence and its implementation in an epidemiological survey. *J Epidemiol Community Health*. 1993;47(6):497-9.
98. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(12):1374-9.
99. Gravas S, Bach T. EAU Guidelines on the management of non-neurogenice male LUTS. EAU Guidelines published at the 32nd EAU Annual Congress London. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 2017.

100. Buchsbaum GM, Albushies DT, Guzick DS. Utility of urine reagent strip in screening women with incontinence for urinary tract infection. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2004;15(6):391-3; discussion 3.
101. Martínez AM, Buitrón EL, Hernández J. Valor de la tira reactiva en el diagnóstico de la infección urinaria en la consulta de ginecología. *Suelo Pélvico*. 2013;9(2).
102. Arinzon Z, Shabat S, Peisakh A, Berner Y. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(1):145-7.
103. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Fihn SD. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2 Pt 1):317-23.
104. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, Uman G, Fingold S, Tuico E, et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? *Ann Intern Med*. 1995;122(10):749-54.
105. Ghoniem G, Stanford E, Kenton K, Ahtari C, Goldberg R, Mascarenhas T, et al. Evaluation and outcome measures in the treatment of female urinary stress incontinence: International Urogynecological Association (IUGA) guidelines for research and clinical practice. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2008;19(1):5-33.
106. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*. 2009;22 Suppl 2:S53-9.
107. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *European urology*. 2002;41(3):284-9.
108. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, 3rd, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):35-63.
109. guideline N. Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. 2013 [updated Last accessed March 2013].
110. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, Lemack GE, Thiruchelvam N, Tubaro A, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *European urology*. 2018;73(4):596-609.
111. Goode PS, Locher JL, Bryant RL, Roth DL, Burgio KL. Measurement of postvoid residual urine with portable transabdominal bladder ultrasound scanner and urethral catheterization. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2000;11(5):296-300.
112. Méndez-Rubio S, Chiarelli L, Salinas-Casado J, Cano S, Virseda-Chamorro M, Ramírez J, et al. Correlaciones urodinámicas del residuo posmiccional": Urodynamic. *Actas urológicas españolas*. 2010;34(4):365-71.
113. Chung SD, Chiu B, Kuo HC, Chuang YC, Wang CC, Guan Z, et al. Transabdominal ultrasonography of detrusor wall thickness in women with overactive bladder. *BJU international*. 2010;105(5):668-72.
114. Kuhn A, Genoud S, Robinson D, Herrmann G, Gunthert A, Brandner S, et al. Sonographic transvaginal bladder wall thickness: does the measurement discriminate between urodynamic diagnoses? *Neurourol Urodyn*. 2011;30(3):325-8.
115. Panayi DC, Tekkis P, Fernando R, Hendricken C, Khullar V. Ultrasound measurement of bladder wall thickness is associated with the overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(7):1295-8.
116. Serati M, Salvatore S, Cattoni E, Soligo M, Cromi A, Ghezzi F. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in different forms of detrusor overactivity. *Int Urogynecol J*. 2010;21(11):1405-11.

117. Woodfield CA, Krishnamoorthy S, Hampton BS, Brody JM. Imaging pelvic floor disorders: trend toward comprehensive MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(6):1640-9.
118. Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *The Journal of urology*. 2001;166(2):550-2; discussion 3.
119. Araño P, Bautista J, Millan F, Palou J, Vayreda J. Flujometría. En *Exploración urodinámica: Casos Clínicos*. S.A Pe, editor. Barcelona1999.
120. Kranse R, van Mastrigt R. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. *Urology*. 2003;61(5):930-4; discussion 4-5.
121. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, Schafer W, de la Rosette JJ, et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *British journal of urology*. 1998;82(5):619-23.
122. Yeung, Kwong C. Development and Assessment of Lower Urinary Tract Function in Children. . *Campbell-Walsh Urology*. 2016:3121-33.
123. Salinas J, Virseda M. Cistomanometria. S.L E, editor. Madrid2006.
124. McInerney P. The practice in urodynamics. . *Principles paa*, editor. Edimburgo: Mundy; 1994.
125. Cucchi A, Siracusano S, Di Benedetto P, Comelli M, Rovereto B. Urgency of voiding and abdominal pressure transmission in women with mixed urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(1):43-7.
126. Blaivas JG, Groutz A, Verhaaren M. Does the method of cystometry affect the incidence of involuntary detrusor contractions? A prospective randomized urodynamic study. *Neurourol Urodyn*. 2001;20(2):141-5.
127. Leclers F, Mourey E, Galas JM, Cormier L, Mangin P. [Cystomanometric study of bladder sensation during sacral neuromodulation test]. *Prog Urol*. 2005;15(2):238-43.
128. Oliver S, Fowler C, Mundy A, Craggs M. Measuring the sensations of urge and bladder filling during cystometry in urge incontinence and the effects of neuromodulation. *Neurourol Urodyn*. 2003;22(1):7-16.
129. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *The Journal of urology*. 2006;175(1):191-4; discussion 4-5.
130. Serra AC, Backhaus MR, Casado JS, Folkersma LR. Diagnóstico de la incontinencia urinara masculina. . Elsevier E, editor. Madrid2011.
131. Baseman AG, Baseman JG, Zimmern PE, Lemack GE. Effect of 6F urethral catheterization on urinary flow rates during repeated pressure-flow studies in healthy female volunteers. *Urology*. 2002;59(6):843-6.
132. Adot J. Electromiografía en urología. *Rev Urol*. 2003;4(3):156-68.
133. Hill J, Hosker G, Kiff ES. Pudendal nerve terminal motor latency measurements: what they do and do not tell us. *The British journal of surgery*. 2002;89(10):1268-9.
134. De EJ, Patel CY, Tharian B, Westney OL, Graves DE, Hairston JC. Diagnostic discordance of electromyography (EMG) versus voiding cystourethrogram (VCUG) for detrusor-external sphincter dyssynergy (DESD). *Neurourol Urodyn*. 2005;24(7):616-21.
135. Lafuente JT, Díaz DC. Diagnóstico Urodinámico. En *Atlas de incontinencia urinaria y suelo pélvico*. Edit. J Moreno Sierra©. Madrid2006.
136. Carr MC. Neuropathic bladder in the neonate. *Clin Perinatol*. 2014;41(3):725-33.
137. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):600-6.
138. Begara F, Salinas J, Romero J. Telemetría en los estudios urodinámicos. . *Urodinámica clínica*. 1995:163-74.

139. Mirón-Canelo Jose-Antonio. Calidad de Vida relacionada con la salud: un indicador de resultados y efectividad clínica. Lorenzo-Gomez Maria-Fernanda© M, editor. ISBN 978-84-617221-5-0. Salamanca2014.
140. Penson D, Litwin M. Quality of life assessment in urology. *Contemp Urol.* 1997;9:53–66.
141. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Memorial Fund quarterly.* 1966;44(3):166-206.
142. Vilaguta G, Ferrera M, Rajmilb L. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. . *Gac Sanit* 2005;19(2):135-50.
143. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc).* 1995;104(20):771-6.
144. Ware J, Snow K, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Center NEM, editor. Boston1993.
145. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res.* 2002;11(6):563-74.
146. Coyne K, Lai J, Zyczynski H, Kopp Z, Avery K, Abrams P. An overactive bladder symptom and quality of life short form: Development of the overactive bladder questionnaire short form. . Presentation at the 34th Joint Meeting of the International Continence Society and the 34th International Urogynecological Association; París2004.
147. Matza LS, Thompson CL, Krasnow J, Brewster-Jordan J, Zyczynski T, Coyne KS. Test-retest reliability of four questionnaires for patients with overactive bladder: the overactive bladder questionnaire (OAB-q), patient perception of bladder condition (PPBC), urgency questionnaire (UQ), and the primary OAB symptom questionnaire (POSQ). *Neurourol Urodyn.* 2005;24(3):215-25.
148. Llach XB, Díaz DC, Sugrañes JC. Validez del cuestionario King's Health para la evaluación de las pacientes con incontinencia urinaria. . *114.* 2000:647–52.
149. Pons ME, Álvarez PR, Clota MP. Validación de la versión española del International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. . *Med Clin (Barc).* 2004;122(8):288-92.
150. Donavan J, Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Symptom and quality of life assessment. *Incontinence.* Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd. 2002.
151. Pons MEa, Clota MP, Álvarez PR. Validación de la versión en español del “Cuestionario de Autoevaluación del Control de la Vejiga (CACV). Un nuevo instrumento para detectar pacientes con disfunción del tracto urinario inferior. . *Actas Urol Esp.* 2006;30(10):1017-24.
152. Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(3):511-6.
153. Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, Blickle JF, Constans T, Fagot-Campagna A, et al. A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes Metab.* 2009;35(3):168-77.
154. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Taniguchi H, Nishimura K, Kato K. Urinary incontinence in men with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2008;15(8):751-3.
155. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20.

156. Ros C. La incontinencia urinaria en consultas de ginecología. ¿Todas las mujeres con síntomas desean tratarse?. 2015 [
157. Albers-Heitner PC, Lagro-Janssen TA, Joore MM, Berghmans BL, Nieman FF, Venema PP, et al. Effectiveness of involving a nurse specialist for patients with urinary incontinence in primary care: results of a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):705-12.
158. Payne CK. Behavioral therapy for overactive bladder. *Urology.* 2000;55(5A Suppl):3-6; discussion 14-6.
159. Frewen W. The management of urgency and frequency of micturition. *British journal of urology.* 1980;52:367-9.
160. Hadley EC. Bladder training and related therapies for urinary incontinence in older people. *Jama.* 1986;256(3):372-9.
161. Espuña M. na paciente con incontinencia de orina. . *UMed Integral.* 2002;39(8):343-54.
162. de Ginecología SE. Tratamiento de la incontinencia de urgencia y del síndrome de vejiga hiperactiva (actualizado enero 2015). *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2015;58(3):163-7.
163. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstetrics and gynecology.* 2000;96(1):85-9.
164. Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing).* 2002;11(8):560-5.
165. Swithinbank L, Hashim H, Abrams P. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. *The Journal of urology.* 2005;174(1):187-9.
166. Townsend MK, Resnick NM, Grodstein F. Caffeine intake and risk of urinary incontinence progression among women. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):950-7.
167. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2003;110(3):247-54.
168. Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):339-45.
169. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *The New England journal of medicine.* 2009;360(5):481-90.
170. Jarvis GJ, Millar DR. Controlled trial of bladder drill for detrusor instability. *Br Med J.* 1980;281(6251):1322-3.
171. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *Jama.* 1991;265(5):609-13.
172. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol.* 1948;56(2):238-48.
173. Berghmans B, van Waalwijk van Doorn E, Nieman F, de Bie R, van den Brandt P, Van Kerrebroeck P. Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity. *European urology.* 2002;41(6):581-7.
174. Bradley W. Innervation of urinary bladder. *Urol Clinics of North Amer.* 1978;5(2):279-93.

175. Gilpin SA, Gilpin CJ, Dixon JS, Gosling JA, Kirby RS. The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. *British journal of urology*. 1986;58(4):378-81.
176. Sánchez AM, Gutiérrez JH, Chapado MS. Fisioterapia en la incontinencia y prolapsos urogenitales. Sierra© JM, editor. Madrid 2006.
177. Pena J. Detrusor inestable: utilidad del biofeedback. *Actas Urol Esp*. 1996;20(7):640-7.
178. Aukee P, Immonen P, Penttinen J, Laippala P, Airaksinen O. Increase in pelvic floor muscle activity after 12 weeks' training: a randomized prospective pilot study. *Urology*. 2002;60(6):1020-3; discussion 3-4.
179. Vodusek D. Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. *Neurourol Urodyn*. 1986;5:381-9.
180. Lindstrom S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *The Journal of urology*. 1983;129(2):405-10.
181. Salinas J, Virseda M. La electroestimulación periférica en el tratamiento de la inestabilidad vesical. (eds.) R, editor. Madrid: Santher; 1995.
182. Webb R, Powell H. Transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with idiopathic detrusor instability. *Neurourol Urodyn*. 1992;11(4):327-8.
183. Peters KM, Carrico DJ, MacDiarmid SA, Wooldridge LS, Khan AU, McCoy CE, et al. Sustained therapeutic effects of percutaneous tibial nerve stimulation: 24-month results of the STEP study. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(1):24-9.
184. MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri SA, Wooldridge LS, Rovner ES, Leong FC, et al. Long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *The Journal of urology*. 2010;183(1):234-40.
185. Ramírez I, Kauffmann S, Blanco L. Neuromodulación periférica a través de la estimulación del nervio tibial posterior. Una alternativa no quirúrgica en el tratamiento de la urgencia miccional y defecatoria. *Suelo pélvico* 2013;9:33-42.
186. Balken MV. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol*. 2001;166(3):914-8.
187. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, et al. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2210-5.
188. Vandoninck V, van Balken MR, Finazzi Agro E, Heesakkers JP, Debruyne FM, Kiemeny LA, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of voiding dysfunction: urodynamic data. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(3):246-51.
189. Erdem N, Chu FM. Management of overactive bladder and urge urinary incontinence in the elderly patient. *Am J Med*. 2006;119(3 Suppl 1):29-36.
190. Velasco LL, Gonzalez AM. Bases farmacológicas y novedades en el tratamiento de la incontinencia urinaria. Sierra© JM, editor. Madrid 2006.
191. Chapple CR, Yamanishi T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology*. 2002;60(5 Suppl 1):82-8; discussion 8-9.
192. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*. 1998;50(2):279-90.
193. Salvatore S, Khullar V, Cardozo L, Milani R, Athanasiou S, Kelleher C. Long-term prospective randomized study comparing two different regimens of oxybutynin as a treatment for detrusor overactivity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119(2):237-41.

194. Anderson RU, Mobley D, Blank B, Saltzstein D, Susset J, Brown JS. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *The Journal of urology*. 1999;161(6):1809-12.
195. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology*. 2001;57(3):414-21.
196. Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S. Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2311-5, quiz 435.
197. Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *The Journal of urology*. 2004;172(5 Pt 1):1919-24.
198. Kay GG, Maruff P, Scholfield D, Malhotra B, Whelan L, Darekar A, et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. *Postgrad Med*. 2012;124(3):7-15.
199. Shamliyan T. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness [Internet]. : AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; 2012 [Report No.: 11(2)-EHC074-EF].
200. McDonagh. Drug class review: agents for overactive bladder. : Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 [
201. Shamliyan T. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness [Internet]. : No.: 11(12)-EHC074-EF; 2012 [AHRQ Comparative Effectiveness Reviews].
202. Sand PK, Heesakkers J, Kraus SR, Carlsson M, Guan Z, Berriman S. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine in subjects with overactive bladder symptoms stratified by age: pooled analysis of two open-label extension studies. *Drugs Aging*. 2012;29(2):119-31.
203. Scarpero H, Sand PK, Kelleher CJ, Berriman S, Bavendam T, Carlsson M. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fesoterodine treatment in men and women with overactive bladder symptoms. *Current medical research and opinion*. 2011;27(5):921-30.
204. Basra RK, Wagg A, Chapple C, Cardozo L, Castro-Diaz D, Pons ME, et al. A review of adherence to drug therapy in patients with overactive bladder. *BJU international*. 2008;102(7):774-9.
205. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Doyle J, Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2008;14(3):291-301.
206. Sears CL, Lewis C, Noel K, Albright TS, Fischer JR. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *The Journal of urology*. 2010;183(3):1077-81.
207. Castro D, Miranda P, Sanchez-Ballester F, Arumi D, Lizarraga I, Ebel C. [Assessment of reasons for overactive bladder treatment change]. *Actas Urol Esp*. 2011;35(2):73-9.
208. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993;3(4):335-48.
209. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, 2nd, Palmer MH, Wagg A. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):165-78.

210. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging*. 2012;29(8):639-58.
211. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Lohrer D, Umbehr M, Schunemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One*. 2011;6(2):e16718.
212. Lackner TE, Wyman JF, McCarthy TC, Monigold M, Davey C. Randomized, placebo-controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):862-70.
213. Lackner TE, Wyman JF, McCarthy TC, Monigold M, Davey C. Efficacy of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired older nursing home residents with urge urinary incontinence: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(9):639-47.
214. Wagg A. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *European urology*. 2013;64(1):74-81.
215. Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2010;64(9):1279-86.
216. Sink KM, Thomas J, 3rd, Xu H, Craig B, Kritchevsky S, Sands LP. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):847-53.
217. Wagg A, Khullar V, Michel MC, Oelke M, Darekar A, Bitoun CE. Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: open-label extension of the SOFIA trial. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):106-14.
218. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-31.
219. Gravas S, Bachmann A, Descazeaud A, Drake M, Gratzke C, Madersbacher S. Guidelines on the management of non- neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *European Association of Urology (EAU)*. 2014.
220. Montero AAn. Actualización en el tratamiento médico de los síntomas del tracto urinario inferior en el varón. 2015.
221. Sacco E, Bientinesi R, Tienforti D, Racioppi M, Gulino G, D'Agostino D, et al. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence. *Expert Opin Drug Discov*. 2014;9(4):433-48.
222. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *European urology*. 2013;63(2):296-305.
223. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroner J, Angulo JC, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. 2013;67(7):619-32.
224. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):17-30.

225. Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, Mishima J, Kuwahara Y, Tsukamoto T. beta3-Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *International urology and nephrology*. 2013;45(1):53-60.
226. Baldwin CM, Keating GM. Transdermal oxybutynin. *Drugs*. 2009;69(3):327-37.
227. Zobrist RH, Quan D, Thomas HM, Stanworth S, Sanders SW. Pharmacokinetics and metabolism of transdermal oxybutynin: in vitro and in vivo performance of a novel delivery system. *Pharm Res*. 2003;20(1):103-9.
228. Starkman JS, Dmochowski RR. Management of overactive bladder with transdermal oxybutynin. *Rev Urol*. 2006;8(3):93-103.
229. Macdiarmid SA. The evolution of transdermal/topical overactive bladder therapy and its benefits over oral therapy. *Rev Urol*. 2009;11(1):1-6.
230. Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2001;166(1):140-5.
231. Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR, Gittelman MC, Saltzstein DR, Lyttle S, et al. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2002;168(2):580-6.
232. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology*. 2003;62(2):237-42.
233. Sand P, Zinner N, Newman D, Lucente V, Dmochowski R, Kelleher C, et al. Oxybutynin transdermal system improves the quality of life in adults with overactive bladder: a multicentre, community-based, randomized study. *BJU international*. 2007;99(4):836-44.
234. Newman DK. The MATRIX study: assessment of health-related quality of life in adults with the use of transdermal oxybutynin. *Director*. 2008;16(1):22-5.
235. Staskin DR, Rosenberg MT, Dahl NV, Polishuk PV, Zinner NR. Effects of oxybutynin transdermal system on health-related quality of life and safety in men with overactive bladder and prostate conditions. *Int J Clin Pract*. 2008;62(1):27-38.
236. Lucente V, Goldberg R, Quinn M, Dahl N. Safety of transdermal oxybutynin in patients taking bisphosphonates: Results from the MATRIX STUDY. . (ACOG). *tACMotAoOaG*, editor2007.
237. Sand PK, Goldberg RP, Dmochowski RR, McIlwain M, Dahl NV. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(6):1730-5.
238. Dmochowski R, Sand P, Goldberg R, McIlwain M, Lucente V. Gender differences of overactive bladder on quality of life: Baseline results from the Matrix Study. . *IntUrogynecol J*. 2005;16(2).
239. Salinas-Casado J, Esteban-Fuertes M, Serrano O, Galvan J. The value of oxybutynin in transdermal patches for treating overactive bladder. *Actas Urol Esp*. 2015;39(10):599-604.
240. Dmochowski RR, Nitti V, Staskin D, Luber K, Appell R, Davila GW. Transdermal oxybutynin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomized clinical trials. *World journal of urology*. 2005;23(4):263-70.
241. Newman D, Ruscin J, Dahl N. Safety and effectiveness of transdermally delivered oxybutynin for overactive bladder in adults also taking antimentia medications. .

National Association Directors of Nursing Administration in Long Term Care National Conference 2008.

242. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(2):167-74.

243. Kay GG, Staskin DR, MacDiarmid S, McIlwain M, Dahl NV. Cognitive effects of oxybutynin chloride topical gel in older healthy subjects: a 1-week, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Clin Drug Investig.* 2012;32(10):707-14.

244. Santos I, Zarza D, Sancha FG, Casado JS, Almagro AA. Entidades Urológicas que pueden producir dolor neuropático en Urología: conducta a seguir. In: Monográfico, editor. *Urología Integrada y de Investigación Volumen 14* 2009.

245. Adot-Zurbano Jose-Maria. Neuropatía del pudendo: diagnóstico y tratamiento. Lorenzo-Gomez Maria-Fernanda © ISBN 978-84-617221-5-0. Salamanca 2014.

246. Lafuente JT, Díaz DC, Hernández PR. Trastornos funcionales de la vejiga. Fernández JC, editor. Madrid: Asociación Española de Urología; 2007.

247. Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *The Journal of urology.* 1988;140(6):1331-9.

248. Spinelli M, Giardiello G, Gerber M, Arduini A, van den Hombergh U, Malaguti S. New sacral neuromodulation lead for percutaneous implantation using local anesthesia: description and first experience. *The Journal of urology.* 2003;170(5):1905-7.

249. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *European urology.* 2010;58(6):865-74.

250. Herbison GP, Arnold EP. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009(2):CD004202.

251. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, Komesu YM, Arya LA, Gregory WT, et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;316(13):1366-74.

252. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. OnabotulinumtoxinA vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women: A randomized clinical trial. *Jama.* 2016;316(13):1366-74.

253. Moy ML, Wein A. Otros tratamientos para trastorno del almacenamiento y el vaciado de la vejiga. I.S.B.N: 978-950-06-8265-7 ed. Panamericana EM, editor. Buenos Aires: Campbell-Walsh Urología; 2008 978-950-06-8268-8 Obra Completa.

254. Wiesner C, Thüroff J. Use of bowel in lower urinary tract reconstruction in women. *Female Urology.* 2008;1:973-93.

255. Awad SA, Al-Zahrani HM, Gajewski JB, Bourque-Kehoe AA. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *British journal of urology.* 1998;81(4):569-73.

256. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. *BJU international.* 2001;88(6):511-25.

257. Broseta E, Budía A, Burgués J, Luján S, Serrano A, Cruz JJ. Cistoplastia de aumento. Ediciones E, editor. Madrid 2008.

258. Wyndaele JJ, Bruschini H, Madersbacher H, Moore K, Pontari M, Wein A. Neurological patients need evidence-based urological care. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(4):662-9.

259. Singh G, Thomas DG. Enterocystoplasty in the neuropathic bladder. *Neurourol Urodyn.* 1995;14(1):5-10.

260. Cartwright PC, Snow BW. Bladder autoaugmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. *The Journal of urology*. 1989;142(4):1050-3.
261. Leng WW, Blalock HJ, Fredriksson WH, English SF, McGuire EJ. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. *The Journal of urology*. 1999;161(3):758-63.
262. ter Meulen PH, Heesakkers JP, Janknegt RA. A study on the feasibility of vesicomatomy in patients with motor urge incontinence. *European urology*. 1997;32(2):166-9.
263. Linda N, McGuire E. Detrusor myomectomy. *Female Urology*. 2008;1:290-2.
264. Shafik A. Pudendal canal syndrome: description of a new syndrome and its treatment. Report of seven cases. *Coloproctology*. 1991;13:102-9.
265. Robert. Neuropathic pain: a tunnel syndrome. *Surg-Radiol Anat*. 1998;20:93.
266. Bautrant E, Bisschop ED, Vaini-elies V, Massonnat J, Aleman I, Buntinx J. La prise en charge moderne des névralgies pudendales. a partir d'une série de 212 patientes et 104 interventions de décompression. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003;32:705-12.
267. Possover M, Forman A. Pelvic Neuralgias by Neuro-Vascular Entrapment: Anatomical Findings in a Series of 97 Consecutive Patients Treated by Laparoscopic Nerve Decompression. *Pain Physician*. 2015;18(6):E1139-43.
268. Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat Struct Biol*. 1998;5(10):898-902.
269. Lacy DB, Stevens RC. Sequence homology and structural analysis of the clostridial neurotoxins. *J Mol Biol*. 1999;291(5):1091-104.
270. Schantz EJ, Gasper E. Proceedings: Further studies on the characterization of crystalline type A toxin of *Clostridium botulinum*. *Jpn J Med Sci Biol*. 1975;28(1):66-9.
271. Lietzow MA, Gielow ET, Le D, Zhang J, Verhagen MF. Subunit stoichiometry of the *Clostridium botulinum* type A neurotoxin complex determined using denaturing capillary electrophoresis. *Protein J*. 2008;27(7-8):420-5.
272. Sharma SK, Ferreira JL, Eblen BS, Whiting RC. Detection of type A, B, E, and F *Clostridium botulinum* neurotoxins in foods by using an amplified enzyme-linked immunosorbent assay with digoxigenin-labeled antibodies. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(2):1231-8.
273. Iturralde JF. Uso actual de la toxina botulínica en enfermedades urológicas. *Anuario Fundación DrJR Villavicencio*. 2008;No XVI:144-9.
274. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *Jama*. 2001;285(8):1059-70.
275. Castro D. ¿Qué es BOTOX® (Toxina botulínica tipo A). In: Urología AEd, editor. Curso de formación en incontinencia urinaria con onabotulinumtoxin type A Modulo 2: Asociación Española de Urología; 2014.
276. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *Jama*. 2001;285(8):1059-70.
277. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *European urology*. 2006;49(4):644-50.

278. Ahnert-Hilger G, Munster-Wandowski A, Holtje M. Synaptic vesicle proteins: targets and routes for botulinum neurotoxins. *Current topics in microbiology and immunology*. 2013;364:159-77.
279. Ahnert-Hilger G, Münster-Wandowski A, Höltje M. Synaptic vesicle proteins: targets and routes for botulinum neurotoxins. *Botulinum Neurotoxins*: Springer; 2012. p. 159-77.
280. Purves D. *Autonomic Regulation of the Bladder*. . Neuroscience. 2001;2nd edition.
281. Vishwanath S, Hanchanale, Francis LARR, Shyam SM, Matanhelia. The unusual history and the urological applications of botulinum neurotoxin. *Urologia internationalis*. 2010;85:125–30.
282. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord*. 2004;19 Suppl 8:S2-6.
283. Ting PT, Freiman A. The story of *Clostridium botulinum*: from food poisoning to Botox. *Clin Med (Lond)*. 2004;4(3):258-61.
284. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology*. 1999;53(8):1850-3.
285. Kopera D. Botulinum toxin historical aspects: from food poisoning to pharmaceutical. *Int J Dermatol*. 2011;50(8):976-80.
286. Erbguth FJ, Naumann M. On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786-1862). *J Hist Neurosci*. 2000;9(2):218-20.
287. Gunn RA. Botulism: from van Ermengem to the present. A comment. *Reviews of infectious diseases*. 1979;1(4):720-1.
288. Collins MD, East AK. Phylogeny and taxonomy of the food-borne pathogen *Clostridium botulinum* and its neurotoxins. *Journal of applied microbiology*. 1998;84(1):5-17.
289. Sotos JG. Botulinum toxin in biowarfare. *Jama*. 2001;285(21):2716.
290. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med*. 1997;40(3):317-27.
291. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12(12):924-7.
292. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1980;17(1):21-5.
293. Jankovic J, Brin M. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. . *Muscle Nerve*. 1997;6:S129–S45.
294. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2005;45(4):315-24.
295. Watts C, Nye C, Whurr R. Botulinum toxin for treating spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil*. 2006;20(2):112-22.
296. Carruthers A, Carruthers J. History of the cosmetic use of Botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg*. 1998;24(11):1168-70.
297. Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *The Journal of urology*. 1986;135(1):90-3.
298. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *The Journal of urology*. 1988;139(5):919-22.

299. Schurch B, Hauri D, Largo M, Kreienbuhl B, Meyer E, Rossier AB. [Effects of Botulinum A Toxin on the periurethral striated sphincter of the neurogenic bladder. Preliminary study]. *J Urol (Paris)*. 1990;96(7):375-80.
300. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *European urology*. 2004;45(4):510-5.
301. Kuo HC. Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology*. 2003;61(3):550-4.
302. Flynn M, Webster G, Amundsen C. The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2004;172:2316–20.
303. de Seze M, Petit H, Gallien P, de Seze MP, Joseph PA, Mazaux JM, et al. Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *European urology*. 2002;42(1):56-62.
304. Smith CP. Botulinum toxin in the treatment of OAB, BPH, and IC. *Toxicon*. 2009;54(5):639-46.
305. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 2006;68(6):1193-7.
306. Reitz A, Denys P, Fermanian C, Schurch B, Comperat E, Chartier-Kastler E. Do repeat intradetrusor botulinum toxin type a injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *European urology*. 2007;52(6):1729-35.
307. Allergan. Ficha técnica de BOTOX®. . 2017.
308. Mendoza JC, Sugrañes JC. Revisión del uso de la toxina botulínica en urología. . *Arch Esp Urol*. 2002;55(2):167-76.
309. Esteban M, Salinas J, Arlandis S, Díez J, Jiménez M, Rebassa M, et al. Expert consensus on scientific evidence available on the use of botulinum toxin in overactive bladder. *Actas Urol Esp*. 2014;38(4):209-16.
310. Esteban M, Salinas J, Arlandis S, Díez J, Jiménez M, Rebassa M, et al. Consenso experto sobre la evidencia científica disponible acerca del uso de toxina botulínica en vejiga hiperactiva. *Actas Urológicas Españolas*. 2014;38(4):209-16.
311. Herschorn S, Kohan A, Aliotta P, McCammon K, Sriram R, Abrams S, et al. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA or solifenacin compared with placebo in solifenacin naïve patients with refractory overactive bladder: results from a multicenter, randomized, double-blind phase 3b trial. *The Journal of urology*. 2017;198(1):167-75.
312. AEMS-Agencia-Española-de-Medicamentos-y-Productos-Sanitarios. BOTOX® Allergan© ficha técnica. 2017.
313. Dykstra D, Sidi A, Scott A, Pagel J, Goldish G. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *The Journal of urology*. 1988;139:919–22.
314. Kuo HC. Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(8):793-6.
315. Cruz F, Silva C. Botulinum toxin in the management of lower urinary tract dysfunction: contemporary update. *Current opinion in urology*. 2004;14(6):329-34.
316. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann J, et al. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure.

International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2008;15(5):407-15; discussion 15.

317. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perispincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *European urology*. 2000;38(4):393-9.

318. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 2003;62(2):259-64; discussion 64-5.

319. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*. 2005;65(4):670-4.

320. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Oliveira R, et al. Intraprostatic Botulinum Toxin Type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urol*. 2009;9:9.

321. de Carvalho TGR, Pinto R, Cruz F, Silva J. Effect of onabotulinum toxin type A intraprostatic injection on the outcome of Benign Prostatic Hyperplasia patients refractory to medical therapy: A 2-year follow-up study. *Archivos espanoles de urologia*. 2016;69(10):719-26.

322. Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, Yokoyama T, Fraser MO, Lavelle JP, et al. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *The Journal of urology*. 2001;165(4):1107-10.

323. Esteban M, Adot JM, Arlandis S, Peri L, Prieto L, Salinas J, et al. Consenso de la Asociación Española de Urología en el diagnóstico y manejo del síndrome de dolor vesical. *Actas Urológicas Españolas*. 2015;39(8):465-72.

324. Engeler D, Baranowski A, Eneil S, Hughes J, Messelink E, P PO, et al. Guidelines on Chonic Pelvic Pain. *European Association of Urology Guidelines*. Arnhem, The Netherlands.2012.

325. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *European urology*. 2006;49(4):704-9.

326. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *The Journal of urology*. 2008;179(3):1031-4.

327. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU international*. 2009;104(5):657-61.

328. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology*. 2004;64(5):871-5; discussion 5.

329. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *European urology*. 2010;58(3):360-5.

330. Kuo HC, Jiang YH, Tsai YC, Kuo YC. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment - A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(5):609-14.

331. Manning J, Dwyer P, Rosamilia A, Colyvas K, Murray C, Fitzgerald E. A multicentre, prospective, randomised, double-blind study to measure the treatment effectiveness of abobotulinum A (AboBTXA) among women with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J*. 2014;25(5):593-9.

332. Kuo HC, Jiang YH, Tsai YC, Kuo YC. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment—A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(5):609-14.
333. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *The Journal of urology*. 2005;174(1):196-200.
334. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *European urology*. 2005;47(5):653-9.
335. Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology*. 2004;63(5):868-72.
336. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology*. 2002;59(3):325-7; discussion 7-8.
337. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 2005;66(4):865-70; discussion 70.
338. Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL. The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2004;172(6 Pt 1):2316-20.
339. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Sturzebecher B, Knispel HH. Botulinum-A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology*. 2005;66(1):82-7.
340. Kuo HC. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology*. 2005;66(1):94-8.
341. Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology*. 2006;68(5):993-7; discussion 7-8.
342. 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. *The Journal of urology*. 2005;174(3):984-9.
343. Kuo HC. Reduction of urgency severity is associated with long-term therapeutic effect after intravesical onabotulinumtoxin A injection for idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(8):1497-502.
344. Cruz F. Mechanisms involved in new therapies for overactive bladder. *Urology*. 2004;63(3 Suppl 1):65-73.
345. MacKenzie I, Burnstock G, Dolly JO. The effects of purified botulinum neurotoxin type A on cholinergic, adrenergic and non-adrenergic, atropine-resistant autonomic neuromuscular transmission. *Neuroscience*. 1982;7(4):997-1006.
346. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology*. 2004;63(6):1071-5.
347. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener 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. *The Journal of urology*. 2006;176(1):177-85.
348. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *The Journal of urology*. 2005;174(3):977-82; discussion 82-3.
349. Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, Zucchi A, Macchioni L, Bini V, et al. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *The Journal of urology*. 2006;175(6):2341-4.
350. Sievert KD, Chapple C, Herschorn S, Joshi M, Zhou J, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100U provides significant improvements in overactive bladder symptoms in patients with urinary incontinence regardless of the number of anticholinergic therapies used or reason for inadequate management of overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2014;68(10):1246-56.
351. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 2013;189(6):2186-93.
352. Nitti VW, Ginsberg D, Sievert K-D, Sussman D, Radomski S, Sand P, et al. Durable efficacy and safety of long-term onabotulinumtoxinA treatment in patients with overactive bladder syndrome: final results of a 3.5-year study. *The Journal of urology*. 2016;196(3):791-800.
353. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U 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. *European urology*. 2013;64(2):249-56.
354. Kellenly M, Dmochowski R, Ethans K, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Jenkins B, et al. Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology*. 2013;81(3):491-7.
355. Pinto R, Lopes T, Silva J, Silva C, Dinis P, Cruz F. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin a in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2013;189(2):548-53.
356. Kuo HC. Repeated onabotulinumtoxin-a injections provide better results than single injection in treatment of painful bladder syndrome. *Pain Physician*. 2013;16(1):E15-23.
357. Shie JH, Liu HT, Wang YS, Kuo HC. Immunohistochemical evidence suggests repeated intravesical application of botulinum toxin A injections may improve treatment efficacy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BJU international*. 2013;111(4):638-46.
358. Tan M, Kim E, Koren G, Bozzo P. Botulinum toxin type A in pregnancy. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2013;59(11):1183-4.
359. Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *European urology*. 2010;58(6):919-26.
360. Sahai A, Khan MS, Le Gall N, Dasgupta P. Urodynamic assessment of poor responders after botulinum toxin-A treatment for overactive bladder. *Urology*. 2008;71(3):455-9.

361. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *The Journal of urology*. 2010;184(6):2416-22.
362. Mehnert U, Boy S, Schmid M, Reitz A, von Hessling A, Hodler J, et al. A morphological evaluation of botulinum neurotoxin A injections into the detrusor muscle using magnetic resonance imaging. *World journal of urology*. 2009;27(3):397-403.
363. Karsenty G. Botulinum toxin A. 2005;24(547).
364. Lorenzo-Gomez M-F, Santos-Antunes M-T. Enfermedades crónicas sistémicas y suelo pelviano. . In: Gómez MFL, editor. SUELO PELVIANO II 1. Salamanca 2014: Librería Cervantes; 2014. ISBN 978-84-617221-5-0 p. 397-421.
365. Steare W, Tuttle J, Sant G. Neurogenic inflammation and nerve growth factor: Possible role in interstitial cystitis., in *Interstitial cystitis*. Lippincott-Raven. 1997:67.
366. Stein P, Torri A, Parsons L. Elevated urinary norepinephrine in interstitial cystitis. *Urology*. 1999;53:1140-3.
367. Engeler D, Baranowski A, Borovicka J, Cottrell A, Dinis-Oliveira P, Elneil S, et al., editors. EAU guidelines on chronic pelvic pain. EAU Guidelines, edition presented at the 27th EAU Annual Congress, Paris; 2012.
368. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *European urology*. 2010;57(1):35-48.
369. Abrams P, Baranowski A, Berger RE, Fall M, Hanno P, Wesselmann U. A new classification is needed for pelvic pain syndromes--are existing terminologies of spurious diagnostic authority bad for patients? *The Journal of urology*. 2006;175(6):1989-90.
370. Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):191-8.
371. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *European urology*. 2008;53(1):60-7.
372. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008;137(1):7-15.
373. Engeler D. Guidleines on Chonic Pelvic Pain. Arnhem, The Netherlans2012.
374. Lorenzo-Gomez M, España M, Salinas J. Cistopatía intersticial. *Uroginecología-Incontinencia urinaria*. Ars Medica. 2003.
375. Parsons CL. Interstitial cystitis: epidemiology and clinical presentation. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45(1):242-9.
376. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *The Journal of urology*. 1988;140(1):203-6.
377. Vicente J, Algaba F. Cistopatía intersticial., in *Semiología diagnóstica endovesical*. Pulso Ediciones SA. 1998:199-212.
378. Parsons CL, Tatsis V. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*. 2004;64(5):866-70.
379. Warren JW, Wesselmann U, Morozov V, Langenberg PW. Numbers and types of nonbladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2011;77(2):313-9.
380. Nickel JC, Shoskes DA, Irvine-Bird K. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2010;76(4):799-803.

381. Warren JW, Brown V, Jacobs S, Horne L, Langenberg P, Greenberg P. Urinary tract infection and inflammation at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2008;71(6):1085-90.
382. Peters KM, Killinger KA, Ibrahim IA. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2009;73(2):258-62.
383. Kirschbaum C, Hellhammer D. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(4):313-33.
384. Erickson D. Editorial Comments in "Diurnal cortisol variations and symptoms in patients with interstitial cystitis". . *The Journal of urology*. 2002;167:1343.
385. López-Novoa J. Efecto regulador del óxido nítrico exógeno en la respuesta inflamatoria producida por isquemia-reperfusión renal. . Universidad de Salamanca: Salamanca. 1998.
386. Sciarra A, Voria G, Gentile V, Pastore AL, Di Chiro C, Loreto A, et al. [Role of nitric oxide in the urogenital system: physiology and pathology]. *Minerva Urol Nefrol*. 2000;52(4):201-6.
387. Ehren I, Lundberg J, Hosseini A. Measurement of nitric oxide: A new diagnostic method to detect inflammatory diseases in the lower urinary tract. . *The Journal of urology*. 1998;159(5):306.
388. Fathian-Sabet B, Bloch W, Klotz T, Niggemann S, Jacobs G, Addicks K, et al. Localization of constitutive nitric oxide synthase isoforms and the nitric oxide target enzyme soluble guanylyl cyclase in the human bladder. *The Journal of urology*. 2001;165(5):1724-9.
389. Lorenzo-Gómez M, Gómez-Castro S. Relación fisiopatológica de la cistopatía intersticial con enfermedades reumáticas, autoinmunes e inflamatorias crónicas. *Archivos españoles de urología*. 2004;57(1):25-34.
390. Ochs RL, Stein TW, Jr., Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 1994;151(3):587-92.
391. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW. Preliminary study on urinary cytokine levels in interstitial cystitis: does intravesical bacille Calmette-Guerin treat interstitial cystitis by altering the immune profile in the bladder? *Urology*. 1999;54(3):450-3.
392. Serrano J, Soriano F, Álvarez M, Gil-Cebrian J. Síndrome hemolítico-urémico y Púrpura trombótica trombocitopénica. *Diagnóstico diferencial. Principios de Urgencias EyCc*, editor. Burgos: UNINet; 1999.
393. Matsushashi Y, Tasaka T, Uehara E, Suemitsu I, Tamura T, Kuwajima M, et al. [Lupus cystitis in the course of Evans syndrome]. *Rinsho Ketsueki*. 2002;43(1):12-6.
394. Hand JR. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *The Journal of urology*. 1949;61(2):291-310.
395. Hanno P, Levin RM, Monson FC, Teuscher C, Zhou ZZ, Ruggieri M, et al. Diagnosis of interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 1990;143(2):278-81.
396. Lokeshwar VB, Selzer MG, Cerwinka WH, Gomez MF, Kester RR, Bejany DE, et al. Urinary uronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity. *The Journal of urology*. 2005;174(1):344-9.
397. Parsons CL, Zupkas P, Parsons JK. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology*. 2001;57(3):428-32; discussion 32-3.
398. Parsons C. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. . *BJU international*. 2011;107(3):370-5.

399. Kaur H, Arunkalaivanan AS. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(5):348-51; quiz 53-4.
400. Parsons CL, Koprowski PF. Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology.* 1991;37(3):207-12.
401. Borrego-Jiménez P. Fisioterapia y personas con discapacidad: papel de la fisioterapia coadyuvante en la discapacidad física y psicosomática causada por la cistopatía intersticial. *Fisioterapia.* 2009;31(1):3-11.
402. Loch A, Stein U. [Interstitial cystitis. Current aspects of diagnosis and therapy]. *Urologe A.* 2004;43(9):1135-46.
403. Hahn B, Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, et al. *Lupus eritematoso sistémico.* edición, editor. Mexico: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2012.
404. Carballido-Rodríguez J, Alvarez-Mon-Soto M, Olivier-Gómez C. *Patología inflamatoria en Urología.* S.A EE, editor. Madrid: Tema Monográfico LXV Congreso Nacional de Urología; 2000.
405. Meyers KE, Pfiesser S, Lu T, Kaplan BS. Genitourinary complications of systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(5):416-21.
406. Tanaka H, Waga S, Tateyama T, Nakahata T, Ito T, Sugimoto K, et al. Interstitial cystitis and ileus in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(8-9):859-61.
407. Moutsopoulos H, Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, et al. *Síndrome de Sjögren.* S.A M-HIE, editor. Mexico D.F: McGraw-Hill 2012.
408. Shibata S, Ubara Y, Sawa N, Tagami T, Hosino J, Yokota M, et al. Severe interstitial cystitis associated with Sjogren's syndrome. *Intern Med.* 2004;43(3):248-52.
409. Van de Merwe J, Kamerling R, Arendsen E, Mulder D, Hooijkaas H. Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol.* 1993;20(6):962-6.
410. Haarala M, Alanen A, Hietarinta M, Kiilholma P. Lower urinary tract symptoms in patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction.* 2000;11(2):84-6.
411. Emmungil H, Kalfa M, Zihni FY, Karabulut G, Keser G, Sen S, et al. Interstitial cystitis: a rare manifestation of primary Sjogren's syndrome, successfully treated with low dose cyclosporine. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1215-8.
412. Leppilahti M. Interstitial cystitis. Department of Urology UoT, editor. Tampere2002.
413. Crofford L, Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, et al. *Fibromialgia.* S.A M-HIE, editor. Mexico: McGraw-Hill 2012. 18° edición p.
414. Soy M, Guldiken S, Arikan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int.* 2007;27(6):575-7.
415. Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE, Hoffman A, Kirschbaum C, Sternberg EM, et al. Diurnal cortisol variations and symptoms in patients with interstitial cystitis. *The Journal of urology.* 2002;167(3):1338-43.
416. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1583-92.
417. William S. *Fibromyalgia.* January2010.
418. Blok B, Pannek J, Diaz DC. *EAU Guidelines. Neuro-Urology.* 2015.
419. Gerridzen RG, Thijssen AM, Dehoux E. Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients. *The Journal of urology.* 1992;147(2):416-8.

420. Hackler R. A 25-year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long-term living paraplegic. *The Journal of urology*. 1977;117(4):486-8.
421. Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(2):228-33.
422. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *The Journal of urology*. 1981;126(2):205-9.
423. Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. *World journal of urology*. 2006;24(2):224-8.
424. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
425. Na HR, Park MH, Cho ST, Lee BC, Park S, Kim KH, et al. Urinary incontinence in Alzheimer's disease is associated with Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes and Barthel Activities of Daily Living. *Asia Pac Psychiatry*. 2015;7(1):113-20.
426. Sugiyama T, Hashimoto K, Kiwamoto H, Ohnishi N, Esa A, Park YC, et al. Urinary incontinence in senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 1994;1(4):337-40.
427. Cacabelos R, Rodriguez B, Carrera C, Caamano J, Beyer K, Lao JI, et al. APOE-related frequency of cognitive and noncognitive symptoms in dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1996;18(10):693-706.
428. Leung KS, Ng MF, Pang FC, Au SY. Urinary incontinence: an ignored problem in elderly patients. *Hong Kong Med J*. 1997;3(1):27-33.
429. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord*. 2006;21(6):737-45.
430. Ragab MM, Mohammed ES. Idiopathic Parkinson's disease patients at the urologic clinic. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(7):1258-61.
431. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM, Jr., Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2B):359-63.
432. Hattori T, Yasuda K, Kita K, Hirayama K. Voiding dysfunction in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1992;46(1):181-6.
433. Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing*. 1995;24(6):499-504.
434. Ransmayr GN, Holliger S, Schletterer K, Heidler H, Deibl M, Poewe W, et al. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;70(4):299-303.
435. Papatsoris AG, Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *Neurourol Urodyn*. 2008;27(1):22-7.
436. Palleschi G, Pastore AL, Stocchi F, Bova G, Inghilleri M, Sigala S, et al. Correlation between the Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) and urodynamic data of Parkinson disease patients affected by neurogenic detrusor overactivity during antimuscarinic treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(4):220-9.
437. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European heart journal*. 2013;34(39):3028-34.

438. Codine P, Pellissier J, Manderscheidt J. Les troubles urinaires au cours des hémiplegies vasculaires. Paris: Masson; 1988.
439. Marinkovic SP, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *The Journal of urology*. 2001;165(2):359-70.
440. Rotar M, Blagus R, Jeromel M, Skrbec M, Trsinar B, Vodusek DB. Stroke patients who regain urinary continence in the first week after acute first-ever stroke have better prognosis than patients with persistent lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(7):1315-8.
441. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *J Neurol Sci*. 1996;141(1-2):105-10.
442. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 5:v1-49.
443. Maurice-Williams RS. Micturition symptoms in frontal tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(4):431-6.
444. Christensen D. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(1):59-65.
445. Reid AH, Ballinger BR, Heather BB. Behavioural syndromes identified by cluster analysis in a sample of 100 severely and profoundly retarded adults. *Psychol Med*. 1978;8(3):399-412.
446. Hellstrom PA, Jarvelin MR, Kontturi MJ, Huttunen NP. Bladder function in the mentally retarded. *British journal of urology*. 1990;66(5):475-8.
447. Ares JC. Actualización: esclerosis múltiple. *MEDIFAM*. 2001;11:516-29.
448. Nortvedt MW, Riise T, Frugard J, Mohn J, Bakke A, Skar AB, et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler*. 2007;13(1):106-12.
449. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *The Journal of urology*. 1999;161(3):743-57.
450. Seze Md. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-28.
451. Del Popolo G, Panariello G, Del Corso F, De Scisciolo G, Lombardi G. Diagnosis and therapy for neurogenic bladder dysfunctions in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2008;29 Suppl 4:S352-5.
452. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology*. 2007;68(23):1971-8.
453. Smithells RW, Chinn ER. Spina Bifida in Liverpool. *Dev Med Child Neurol*. 1965;7:258-68.
454. Spindel MR, Bauer SB, Dyro FM, Krarup C, Khoshbin S, Winston KR, et al. The changing neurourologic lesion in myelodysplasia. *Jama*. 1987;258(12):1630-3.
455. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Fujiuchi Y, Matsui H, et al. Clinical symptoms and surgical outcome in lumbar spinal stenosis patients with neuropathic bladder. *J Spinal Disord*. 2001;14(5):404-10.
456. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology*. 2000;55(4):490-4.
457. Hagen EM, Eide GE, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M. Traumatic spinal cord injury and concomitant brain injury: a cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010(190):51-7.

458. Powers A, Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, et al. Diabetes mellitus. . Mexico McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2012. Cap. 344 p.
459. Godoy D. Enfoque práctico para el diagnóstico y tratamiento de los estados poliúricos en pacientes con injuria cerebral aguda. . *Rev Med Chile* 2013;141:616-25.
460. Clark CM, Jr., Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1995;332(18):1210-7.
461. Sasaki K, Chancellor MB, Phelan MW, Yokoyama T, Fraser MO, Seki S, et al. Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root Ganglia. *The Journal of urology*. 2002;168(3):1259-64.
462. Fridodt-Møller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 Pt 2):318-21.
463. Bradley WE. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 Pt 2):323-6.
464. Fridodt-Møller C. Diabetic cystopathy: Epidemiology and related disorders. *Annals of Internal Medicine*. 1980;92(2_Part_2):318-21.
465. Wein A. Neuromuscular Dysfunction of the Lower Urinary Tract. . *Campbell-Walsh Urology*. Cap. 75:1761-95.
466. Daneshgari F, Huang X, Liu G, Bena J, Saffore L, Powell CT. Temporal differences in bladder dysfunction caused by diabetes, diuresis, and treated diabetes in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(6):R1728-35.
467. Barter F, Tanner AR. Autonomic neuropathy in an alcoholic population. *Postgrad Med J*. 1987;63(746):1033-6.
468. Anonymous. Autonomic neuropathy in liver disease. *Lancet (London, England)*. 1989;2(8665):721-2.
469. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. January 27-29, 1992. *J Am Paraplegia Soc*. 1992;15(3):194-204.
470. Goetz LL, Cardenas DD, Kennelly M, Bonne Lee BS, Linsenmeyer T, Moser C, et al. International Spinal Cord Injury Urinary Tract Infection Basic Data Set. *Spinal Cord*. 2013;51(9):700-4.
471. Pannek J. Treatment of urinary tract infection in persons with spinal cord injury: guidelines, evidence, and clinical practice. A questionnaire-based survey and review of the literature. *The journal of spinal cord medicine*. 2011;34(1):11-5.
472. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol*. 2004;4:4.
473. Everaert K, Lumen N, Kerckhaert W, Willaert P, van Driel M. Urinary tract infections in spinal cord injury: prevention and treatment guidelines. *Acta Clin Belg*. 2009;64(4):335-40.
474. D'Hondt F, Everaert K. Urinary tract infections in patients with spinal cord injuries. *Current infectious disease reports*. 2011;13(6):544-51.
475. Biering-Sorensen F, Bagi P, Hoiby N. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. *Drugs*. 2001;61(9):1275-87.
476. Jia C, Liao LM, Chen G, Sui Y. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51(6):487-90.
477. Blok B, Pannek J, Diaz DC. Guidelines on Neuro-Urology © European Association of Urology. 2015.

478. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Criado FJ, Miron-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, et al. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J*. 2013;24(1):127-34.
479. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Cenador MB, Virseda-Rodriguez AJ, Martin-Garcia I, Sanchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:50.
480. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(4):541-51.
481. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):159-64.
482. Madersbacher H, Abrams P. Conservative management in neuropathic urinary incontinence. Health Publication: Plymouth. 2002:697-754.
483. Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *European urology*. 2009;56(1):81-8.
484. Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *European urology*. 2011;59(3):377-86.
485. Drake M, Abrams P. Neurologic Urinary and Faecal Incontinence. *ICUD-EAU*. 2013:827-980.
486. Abrams P, Amarenco G, Bakke A, Buczynski A, Castro-Diaz D, Harrison S, et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Pt 1):1242-51.
487. Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, Michel MC. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU international*. 2007;99(4):749-52.
488. Apostolidis A. Taming the cannabinoids: new potential in the pharmacologic control of lower urinary tract dysfunction. *European urology*. 2012;61(1):107-9; discussion 9-11.
489. Gratzke C, Streng T, Stief CG, Downs TR, Alroy I, Rosenbaum JS, et al. Effects of cannabimol, a novel selective cannabinoid 2 receptor agonist, on bladder function in normal rats. *European urology*. 2010;57(6):1093-100.
490. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, La Fuente JM, Allona A, Moncada I, et al. Tadalafil enhances the inhibitory effects of tamsulosin on neurogenic contractions of human prostate and bladder neck. *J Sex Med*. 2012;9(9):2293-306.
491. Behr-Roussel D, Oger S, Caisey S, Sandner P, Bernabe J, Alexandre L, et al. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized, decerebrate, spinal cord-injured rats. *European urology*. 2011;59(2):272-9.
492. Kanai A, Zabarova I, Oefelein M, Radziszewski P, Ikeda Y, Andersson KE. Mechanisms of action of botulinum neurotoxins, beta3-adrenergic receptor agonists, and PDE5 inhibitors in modulating detrusor function in overactive bladders: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(3):300-8.
493. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013;82(2):313-20.

494. Krauwinkel W, van Dijk J, Schaddelee M, Eltink C, Meijer J, Strabach G, et al. Pharmacokinetic properties of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist: results from two phase I, randomized, multiple-dose studies in healthy young and elderly men and women. *Clinical therapeutics*. 2012;34(10):2144-60.
495. Stöhrer M. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. . *Eur Urol Update Series* 1994;3:170-5.
496. Woodbury MG, Hayes KC, Askes HK. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(3):4065-71.
497. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *The Journal of urology*. 2000;163(3):768-72.
498. Hollingsworth JM, Rogers MA, Krein SL, Hickner A, Kuhn L, Cheng A, et al. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):401-10.
499. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European urology*. 2011;60(4):742-50.
500. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *The Journal of urology*. 2012;187(6):2131-9.
501. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *European urology*. 2008;53(5):1013-19.
502. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Kregel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *European urology*. 2004;46(6):784-91.
503. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 2004;172(1):240-3.
504. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *The Journal of urology*. 1998;160(3 Pt 2):1084-7; discussion 92.
505. White WM, Pickens RB, Doggweiler R, Klein FA. Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. *The Journal of urology*. 2008;180(6):2522-6.
506. van der Merwe A, Baalbergen E, Shrosbree R, Smit S, Heyns C. Outcome of dual flange metallic urethral stents in the treatment of neuropathic bladder dysfunction after spinal cord injury. *Journal of endourology*. 2012;26(9):1210-5.
507. Abdul-Rahman A, Ismail S, Hamid R, Shah J. A 20-year follow-up of the mesh wallstent in the treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *BJU international*. 2010;106(10):1510-3.
508. Vainrib M, Reyblat P, Ginsberg DA. Differences in urodynamic study variables in adult patients with neurogenic bladder and myelomeningocele before and after augmentation enterocystoplasty. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(3):250-3.
509. Castro-Diaz D, Abrams P. Surgery for the neuropathic patient. . Health Publication: Plymouth. 2002:865-91.

510. Daneshmand S, Ginsberg DA, Bennet JK, Foote J, Killorin W, Rozas KP, et al. Puboprostatic sling repair for treatment of urethral incompetence in adult neurogenic incontinence. *The Journal of urology*. 2003;169(1):199-202.
511. Bauer SB. Long-term efficacy of artificial urinary sphincters in children. *The Journal of urology*. 2008;180(2):441.
512. Kastler EC. Treatment of neurogenic male urinary incontinence related to intrinsic sphincter insufficiency with an artificial urinary sphincter: a French retrospective multicentre study. *BJU international*. 2011;107(3):426-32.
513. Viers BR, Elliott DS, Kramer SA. Simultaneous augmentation cystoplasty and cuff only artificial urinary sphincter in children and young adults with neurogenic urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2014;191(4):1104-8.
514. Lorenzo-Gómez Maria-Fernanda, Santos-Antunes Maria-Tatiana. Enfermedades crónicas sistémicas y suelo pélvico. . Lorenzo-Gomez Maria-Fernanda©, editor. ISBN 978-84-617221-5-0. Salamanca2014.
515. Gurunadha H, Tunuguntla R, Gousse A, Raz S, Rodriguez L. Voiding dysfunction after pelvic surgery. Philadelphia: Elsevier Inc; 2008.
516. Harrison SC, Hunnam GR, Farman P, Ferguson DR, Doyle PT. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *British journal of urology*. 1987;60(6):519-22.
517. Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction--a cause of denervation supersensitivity. *The Journal of urology*. 1987;138(6):1461-6.
518. Cardozo LD, Stanton SL, Williams JE. Detrusor instability following surgery for genuine stress incontinence. *British journal of urology*. 1979;51(3):204-7.
519. Niro J, Philippe AC, Jaffeux P, Amblard J, Velemir L, Savary D, et al. [Postoperative pain after transvaginal repair of pelvic organ prolapse with or without mesh]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(11):648-52.
520. Daniels J, Gray R, Hills RK, Latthe P, Buckley L, Gupta J, et al. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;302(9):955-61.
521. Miller EA, Amundsen CL, Toh KL, Flynn BJ, Webster GD. Preoperative urodynamic evaluation may predict voiding dysfunction in women undergoing pubovaginal sling. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2234-7.
522. Mutone N, Brizendine E, Hale D. Factors that influence voiding function after the tension-free vaginal tape procedure for stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1477-81; discussion 81-3.
523. Cross CA, Cespedes RD, English SF, McGuire EJ. Transvaginal urethrolisis for urethral obstruction after anti-incontinence surgery. *The Journal of urology*. 1998;159(4):1199-201.
524. Nitti VW, Raz S. Obstruction following anti-incontinence procedures: diagnosis and treatment with transvaginal urethrolisis. *The Journal of urology*. 1994;152(1):93-8.
525. Iglesia CB, Shott S, Fenner DE, Brubaker L. Effect of preoperative voiding mechanism on success rate of autologous rectus fascia suburethral sling procedure. *Obstet Gynecol*. 1998;91(4):577-81.
526. Sze EH, Miklos JR, Karram MM. Voiding after Burch colposuspension and effects of concomitant pelvic surgery: correlation with preoperative voiding mechanism. *Obstet Gynecol*. 1996;88(4 Pt 1):564-7.
527. McLennan MT, Melick CF, Bent AE. Clinical and urodynamic predictors of delayed voiding after fascia lata suburethral sling. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 1):608-12.

528. Vasavada S. Evaluation and management of postoperative bladder outlet obstruction in women. *Issues Incontinence* Fall. 2002;1: 5-7.
529. Petrou S, Nitti V. Urethrolisis. *AUA Update Series*. 2001;20:169-76.
530. Gurunadha H, Tunuguntla R, Gousse A, Raz S, Rodriguez L. Voiding dysfunction after pelvic surgery. Inc E, editor. Philadelphia 2008. 178-86 p.
531. Palma P, Riccetto C, Miyaoka R, Olivares J, Bigozzi M. Tratamiento de complicaciones post-cirugías antiincontinencia con "sling". . *Actas Urol Esp*. 2008;32(7):737-44.
532. Artman LE, Hoskins WJ, Bibro MC, Heller PB, Weiser EB, Barnhill DR, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB carcinoma of the cervix: 21 years experience. *Gynecol Oncol*. 1987;28(1):8-13.
533. Mundy AR. An anatomical explanation for bladder dysfunction following rectal and uterine surgery. *British journal of urology*. 1982;54(5):501-4.
534. Bandy LC, Clarke-Pearson DL, Soper JT, Mutch DG, MacMillan J, Creasman WT. Long-term effects on bladder function following radical hysterectomy with and without postoperative radiation. *Gynecol Oncol*. 1987;26(2):160-8.
535. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Church JM, Piedmonte MR. Functional outcomes and satisfaction after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(3):530-5.
536. Everaert K, De Muynck M, Rimbaut S, Weyers S. Urinary retention after hysterectomy for benign disease: extended diagnostic evaluation and treatment with sacral nerve stimulation. *BJU international*. 2003;91(6):497-501.
537. Long C, Hsu S, Wu T. Effect of laparoscopic hysterectomy on bladder neck and urinary symptoms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;43:65-9.
538. Long CY, Jang MY, Chen SC, Chen YH, Su JH, Hsu SC. Changes in vesicourethral function following laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002;42(3):259-63.
539. Delorme E. [Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women]. *Prog Urol*. 2001;11(6):1306-13.
540. Fernández BP, Rodríguez AV, García AG, Vicente AG, Abuín JS, Semino MA. Complicaciones graves y fracasos de la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz. . *Uroginecología XCDISidNy*, editor. Cádiz, España 2012.
541. Deng DY, Rutman M, Raz S, Rodriguez LV. Presentation and management of major complications of midurethral slings: Are complications under-reported? *Neurourol Urodyn*. 2007;26(1):46-52.
542. Novara G, Galfano A, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S, Ficarra V, et al. Complication rates of tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing tension-free midurethral tapes to other surgical procedures and different devices. *European urology*. 2008;53(2):288-308.
543. Novara G, Artibani W, Barber MD, Chapple CR, Costantini E, Ficarra V, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *European urology*. 2010;58(2):218-38.
544. Mundy AR. A trial comparing the Stamey bladder neck suspension procedure with colposuspension for the treatment of stress incontinence. *British journal of urology*. 1983;55(6):687-90.
545. Juma S, Sdrales L. Etiology of urinary retention after bladder neck suspension [abstract]. *The Journal of urology*. 1993;149:400.

546. Klutke C, Siegel S, Carlin B, Paszkiewicz E, Kirkemo A, Klutke J. Urinary retention after tension-free vaginal tape procedure: incidence and treatment. *Urology*. 2001;58(5):697-701.
547. Carr LK, Webster GD. Voiding dysfunction following incontinence surgery: diagnosis and treatment with retropubic or vaginal urethrolysis. *The Journal of urology*. 1997;157(3):821-3.
548. Viereck V, Rautenberg O, Kociszewski J, Grothey S, Welter J, Eberhard J. Midurethral sling incision: indications and outcomes. *Int Urogynecol J*. 2013;24(4):645-53.
549. Kaelin-Gambirasio I, Jacob S, Boulvain M, Dubuisson JB, Dallenbach P. Complications associated with transobturator sling procedures: analysis of 233 consecutive cases with a 27 months follow-up. *BMC women's health*. 2009;9:28.
550. Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, Francis AM, Campanale A, Boldrini R, et al. Global Adverse Event Reports of Breast Implant–Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017;139(5):1029-39.
551. Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. . *Prog Urol*. 2001;11:1306-13.
552. Krauth J, Rasoamiaramana H, Barletta H, Barletta P, Grisard-Anaf M, Lienhart J. Sub-urethral treatment of female incontinence-morbidity assessment of the trans-obturator route and a new tape (I-STOP): a multi-centre experiment involving 604 cases. *European urology*. 2008;53(2):288-308.
553. Kuuva N, Nilsson C. A nationwide analysis of complications associated with tension-free vaginal tape (TVT) procedure. . *Prog Urol*. 2001;11(6):1306-13.
554. Sivaslioglu AA, Unlubilgin E, Dolen I. The multifilament polypropylene tape erosion trouble: tape structure vs surgical technique. Which one is the cause? *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2008;19(3):417-20.
555. Deval B, Ferchaux J, Berry R, Gambino S, Ciofu C, Rafii A. Objective and subjective cure rates after trans-obturator tape (OBTAPE). . *Neurourol Urodyn*. 2007;26(1):46-52.
556. Lorenzo-Gómez Maria-Fernanda, Collazos-Robles Rafael. Complicaciones del tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo. . Lorenzo-Gomez Maria-Fernanda© editor. Salamanca2014. ISBN 978-84-617221-5-0. Cap. 26 p. 431-446.
557. Giberti C, Gallo F, Cortese p, Schenone M. Transobturator tape for treatment of female stress urinary incontinence: objective and subjective results after a mean follow-up of two years. . *European urology*. 2006;49(2):373-7.
558. Feng CL, Chin HY, Wang KH. Transobturator vaginal tape inside out procedure for stress urinary incontinence: results of 102 patients. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2008;19(10):1423-7.
559. Fernández BP, Rodríguez AV, García AG, Vicente AG, Abuín JS, Semino MA. Complicaciones graves y fracasos de la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz. Aportación de nuestra serie de 523 casos. XII Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Neurología y Uroginecología; Cádiz, España 2012. p. 20-2.
560. Angulo J, Mateo E, Lista F, Andres G. Tratamiento reconstructivo de la estenosis uretral femenina secundaria a erosión por cinta suburetral. . *Actas Urol Esp*. 2011;35(4):240-5.
561. Juma S, Brito CG. Transobturator tape (TOT): Two years follow-up. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(1):37-41.

562. Siegel S. Vaginal mesh extrusion associated with use of Mentor transobturator sling. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2008;19(10):1423-7.
563. Abouassally R, Steinberg J, Corcos J. Complications of tension-free vaginal tape surgery: A multi-institutional review of 242 cases. *The Journal of urology*. 2002;167:104.
564. Vasavada S. Evaluation and management of postoperative bladder outlet obstruction in women. *Issues Incontinence Fall*. 2002;1:5-7.
565. Margulies RU, Lewicky-Gaupp C, Fenner DE, McGuire EJ, Clemens JQ, Delancey JO. Complications requiring reoperation following vaginal mesh kit procedures for prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):678 e1-4.
566. Dell'Oro A, Braun H, Pinochet R, Cabello J. Complicaciones en cirugía de corrección de incontinencia de esfuerzo (TVT-TOT), diagnóstico y manejo. *Revista Chilena de Urología*. 2005;70(4):226-30.
567. Glazer HI, Rodke G, Swencionis C, Hertz R, Young AW. Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature. *J Reprod Med*. 1995;40(4):283-90.
568. Agulló EMn, Cerdá JR, Pérez LGm, Backhaus MRr, Oliva FD, Rebollo P, et al. Prevalence of urinary incontinence and hyperactive bladder in the Spanish population: results of the EPICC study. *Actas Urol Esp*. 2009;33(2):159-66.
569. Mohide EA. The prevalence and scope of urinary incontinence. *Clin Geriatr Med*. 1986;2(4):639-55.
570. Salinas Casado J, Díaz Rodríguez A, Brenes Bermúdez F, Cancelo Hidalgo MJ, Cuenllas Díaz A, Verdejo Bravo C. Grupo Observatorio Nacional de Incontinencia (ONI). Prevalencia de la incontinencia urinaria en España *UROD A*. 2010;23(1):52-66.
571. Shamliyan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. *Rev Urol*. 2009;11(3):145-65.
572. Rahnama'i MS, Marcelissen TA, Brierley B, Schurch B, de Vries P. Long-term compliance and results of intravesical botulinum toxin A injections in male patients. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(7):1855-9.
573. Bierhoff E, Vogel J, Benz M, Giefer T, Wernert N, Pfeifer U. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 1996;29(3):345-54.
574. Sierra J, Moyano A. Hiperplasia benigna de próstata. Elsevier Doyma. 2011.
575. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet*. 2003;361:1359-67.
576. Chicharro J, Burgos R. Epidemiología de la hiperplasia benigna de próstata. *Medicine*. 1997;7:3-8.
577. O'Leary M, Wei J, Roehrborn C, Miner M. Correlation of the International Prostate Symptom Score bother question with the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index in a clinical practice setting. *BJU Int*. 2008;101:1531-5.
578. Gravas S. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*. 2015.
579. Berry S, Coffey D, Walsh P. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol Sep*. 1984;132(3):474-9.
580. Montero AAn, Bermúdez FB, Fernández LFn, Asensio MMn-B, León NPr. Actualización en el tratamiento médico de los síntomas del tracto urinario inferior en el varón. *Semergen*. 2015.
581. Soler R, Andersson K, Chancellor M, Chapple C, Groat W, Drake M. Future direction in pharmacotherapy for nonneurogenic male lower urinary tract function. *European urology*. 2013;64:610-21.

582. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *European urology*. 2004;46(5):547-54.
583. Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001;58(6 Suppl 1):25-32; discussion
584. Castro-Diaz D, Diaz-Cuervo H, Perez M. [Benign prostatic hyperplasia and its treatment: impact on quality of life and sexual function]. *Actas Urol Esp*. 2013;37(4):233-41.
585. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
586. Montorsi F, Mercadante D. Diagnosis of BPH and treatment of LUTS among GPs: a European survey. *Int J Clin Pract*. 2013;67(2):114-9.
587. Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, Irwin DE, Milsom I, Aiyer LP, et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU international*. 2009;103 Suppl 3:12-23.
588. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS, et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU international*. 2009;103 Suppl 3:4-11.
589. Benedicto AV, Valdenebro AM, Sanz CR, Cruz JJ, Sanz LR. Incontinencia urinaria masculina. . *Urologia Td*, editor. Barcelona: Prous Science, S.A; 2006.
590. Nitti VW, Kim Y, Combs AJ. Voiding dysfunction following transurethral resection of the prostate: symptoms and urodynamic findings. *The Journal of urology*. 1997;157(2):600-3.
591. Oelke M. Directrices sobre el tratamiento de los STUI no neurogénicos en el varón. *European Association of Urology* 2011.
592. Milam, Douglas F. Transurethral resection of the prostate. . *Hinman's Atlas of Urologic Surgery*. 2012:449-58.
593. Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *European urology*. 2006;49(6):970-8; discussion 8.
594. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1887-91.
595. Ahyai SA, Gillig P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *European urology*. 2010;58(3):384-97.
596. Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, Rohlich M, Stancik I, Willinger M, et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *European urology*. 2005;47(4):499-504.
597. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World journal of urology*. 2010;28(1):23-32.

598. Monsalve-Maestro M, Villalonga-Morales A, Gomar-Sancho C, Villalonga-Morales A, Castillo-Monsegur J, Carrero-Cardenal E, et al. Anestesia en Urología. Tercero-Machín, editor. Madrid: Ergon; 2013.
599. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified?. *British journal of urology*. 1999;83(3):227-37.
600. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *European urology*. 2006;50(5):969-79; discussion 80.
601. Hahn RG. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. *The Journal of urology*. 2001;166(1):162-5.
602. Gravenstein D. Transurethral resection of the prostate (TURP) syndrome: a review of the pathophysiology and management. *Anesthesia and analgesia*. 1997;84(2):438-46.
603. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R, et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess*. 2008;12(35):iii, ix-x, 1-146, 69-515.
604. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, Fisher ES, McPherson K, Andersen TF, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *The New England journal of medicine*. 1989;320(17):1120-4.
605. Martinez-Portell A, Martinez-Velasco A. Cervicotomía vesical endoscópica horaria. . *Revista Peruana de Urologia*. 2004;XIV:91-9.
606. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *The New England journal of medicine*. 1995;332(2):75-9.
607. Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *Journal of endourology*. 2008;22(8):1587-95.
608. Geavlete B, Georgescu D, Multescu R, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A prospective, randomized, long-term comparison. *Urology*. 2011;78(4):930-5.
609. Giulianelli R, Albanesi L, Attisani F, Gentile BC, Vincenti G, Pisanti F, et al. Comparative randomized study on the efficaciousness of endoscopic bipolar prostate resection versus monopolar resection technique. 3 year follow-up. *Arch Ital Urol Androl*. 2013;85(2):86-91.
610. Mamoulakis C, Schulze M, Skolarikos A, Alivizatos G, Scarpa RM, Rassweiler JJ, et al. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. *European urology*. 2013;63(4):667-76.
611. Xie CY, Zhu GB, Wang XH, Liu XB. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Yonsei Med J*. 2012;53(4):734-41.
612. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European urology*. 2009;56(5):798-809.
613. Michielsen DP, Coomans D. Urethral strictures and bipolar transurethral resection in saline of the prostate: fact or fiction? *Journal of endourology*. 2010;24(8):1333-7.

614. Akman T, Binbay M, Tekinarslan E, Tepeler A, Akcay M, Ozgor F, et al. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function: a prospective randomized comparative study. *BJU international*. 2013;111(1):129-36.
615. Mamoulakis C. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. *BJU international*. 2013;112(1):109-20.
616. O'Brien MF, Galvin DJ, Mulhall JP. The contribution of Irish urology to clinical practice. *Urology*. 2009;74(5):972-8.
617. Heinrich E, Schiefelbein F, Schoen G. Technique and short-term outcome of green light laser (KTP, 80W) vaporisation of the prostate. *European urology*. 2007;52(6):1632-7.
618. Gilling P, Fraundorfer M, Kabalin J. YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (RTUP): a prospective randomized, urodynamicbased clinical trial. *The Journal of urology*. 1997;157:49.
619. Westenberg A, Gilling P, Kennett K, Frampton C, Fraundorfer M. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term followup. *The Journal of urology*. 2004;172(2):616-9.
620. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM, King CJ, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *European urology*. 2008;53(4):744-9.
621. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, Fraundorfer MR. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *Journal of endourology*. 1995;9(2):151-3.
622. Chun SS, Razvi HA, Denstedt JD. Laser prostatectomy with the holmium: YAG laser. *Tech Urol*. 1995;1(4):217-21.
623. Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. *European urology*. 1998;33(1):69-72.
624. Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD, Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. *Journal of endourology*. 1997;11(4):291-3.
625. Yin L, Teng J, Huang CJ, Zhang X, Xu D. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of endourology*. 2013;27(5):604-11.
626. Gilling P, Fraundorfer M, Kabalin J. Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (RTUP): a prospective randomized, urodynamicbased clinical trial. *The Journal of urology*. 1997;157:149.
627. Duc AL, Anidjar M, Teillac P. The Holmium YAG laser in the transurethral resection of prostate. *British journal of urology*. 1997;80(Suppl 2):A773.
628. Elmansy HM, Kotb A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 10 years of followup. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1972-6.
629. Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *The British journal of surgery*. 2007;94(10):1201-8.
630. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *European urology*. 2008;53(1):160-6.

631. Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *European urology*. 2006;50(3):563-8.
632. Heinrich E, Schiefelbein F, Schoen G. Technique y short-term outcome of green light laser (KTP, 80W) vaporisation of the prostate. *European urology*. 2007;52(6):1632-7.
633. Muir G, Gomez-Sancha F. Techniques and Training with GreenLight HPS 120-W Laser Therapy of the Prostate: Position Paper. . *European Urology Supplements*. 2008;7(4):370-7.
634. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *Journal of endourology*. 2006;20(8):580-5.
635. Bachmann A, Schurch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A, et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *European urology*. 2005;48(6):965-71; discussion 72.
636. Ruszat R, Wyler SF, Seitz M, Lehmann K, Abe C, Bonkat G, et al. Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. *BJU international*. 2008;102(10):1432-8; discussion 8-9.
637. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU international*. 2010;105(7):964-9.
638. Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A, Woo HH. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *European urology*. 2012;62(2):315-23.
639. Bach T, Muschter R, Sroka R, Gravas S, Skolarikos A, Herrmann TR, et al. Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. *European urology*. 2012;61(2):317-25.
640. Sun F, Cui D, Wei HB, Zhuo J, Han BM, Zhao FJ, et al. [Long-term clinical study of thulium laser resection of prostate-tangerine technique in the treatment of begin prostatic hyperplasia]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93(48):3857-60.
641. Yang Z, Wang X, Liu T. Thulium laser enucleation versus plasmakinetic resection of the prostate: a randomized prospective trial with 18-month follow-up. *Urology*. 2013;81(2):396-400.
642. Hauser S, Rogenhofer S, Ellinger J, Strunk T, Muller SC, Fechner G. Thulium laser (Revolix) vapoenucleation of the prostate is a safe procedure in patients with an increased risk of hemorrhage. *Urologia internationalis*. 2012;88(4):390-4.
643. El-Husseiny T, Buchholz N. Transurethral ethanol ablation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *Journal of endourology*. 2011;25(3):477-80.
644. Larson BT, Netto N, Huidobro C, de Lima ML, Matheus W, Acevedo C, et al. Intraprostatic injection of alcohol gel for the treatment of benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results. *TheScientificWorldJournal*. 2006;6:2474-80.
645. Chiang P, Chuang YC, Huang CC, Chiang CP. Pilot study of transperineal injection of dehydrated ethanol in the treatment of prostatic obstruction. *Urology*. 2003;61(4):797-801.

646. Savoca G, De Stefani S, Gattuccio I, Paolinelli D, Stacul F, Belgrano E. Percutaneous ethanol injection of the prostate as minimally invasive treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary report. *European urology*. 2001;40(5):504-8.
647. Goya N, Ishikawa N, Ito F, Kobayashi C, Tomizawa Y, Toma H. Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results. *The Journal of urology*. 2004;172(3):1017-20.
648. Grise P, Plante M, Palmer J, Martinez-Sagarra J, Hernandez C, Schettini M, et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *European urology*. 2004;46(4):496-501; discussion -2.
649. Chuang YC, Huang CC, Kang HY, Chiang PH, Demiguel F, Yoshimura N, et al. Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):1158-63.
650. Chuang YC, Tu CH, Huang CC, Lin HJ, Chiang PH, Yoshimura N, et al. Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. *BMC Urol*. 2006;6:12.
651. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. Botox-induced prostatic involution. *The Prostate*. 1998;37(1):44-50.
652. Marchal C. The use of botulinum toxin in benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(1):86-92.
653. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology*. 2005;66(4):775-9.
654. Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M, Rehder P. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature. *European urology*. 2008;54(4):765-75.
655. Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, et al. Intraprostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *European urology*. 2008;53(1):153-9.
656. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Silva C, et al. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: evaluation of the effects on sexual function. *BJU international*. 2011;107(12):1950-4.
657. Fernández JC, Olmo JC, Fernández-Pro A, Martín J, Bermúdez FB, Pulido EN, et al. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. *Actas Urológicas Españolas*. 2010;34:24-34.
658. Knutson T, Edlund C, Fall M, Dahlstrand C. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction--an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn*. 2001;20(3):237-47.
659. Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Feneley RC. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *The Journal of urology*. 1979;121(5):640-2.
660. Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, McPhee MS. Effect of transurethral resection of the prostate on detrusor instability and urge incontinence in elderly males. *Neurourol Urodyn*. 1993;12(5):445-53.
661. Benedicto AV, Valdenebro AM, Sanz CR, Cruz JJ, Sanz LR. Incontinencia urinaria masculina. . *Urologia ETd*, editor. Barcelona: Prous Science S.A.; 2006.
662. Antunes A, Iscaife A, Reis S, Albertini A, Nunes M, Lucon A, et al. Can We Predict Which Patients will Experience Resolution of Detrusor Overactivity after

Transurethral Resection of the Prostate? *The Journal of urology*. 2015;Vol. 193:2028-32.

663. Kageyama S, Watanabe T, Kurita Y. Can persisting detrusor hyperreflexia be predicted after transurethral prostatectomy for benign prostatic hypertrophy? *Neurourol Urodyn*. 2000;19:233.

664. Zhao YR, Liu WZ, Guralnick M, Niu WJ, Wang Y, Sun G, et al. Predictors of short-term overactive bladder symptom improvement after transurethral resection of prostate in men with benign prostatic obstruction. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(10):1035-40.

665. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. *Boletín Oficial del Estado [Internet]*. 2014.

666. Thüroff JW, Abrams P, Andersson K-E, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. Guías EAU sobre incontinencia urinaria. *Actas Urológicas Españolas*. 2011;35(7):373-88.

667. Castro D, Espuna M, Prieto M, Badia X. [Prevalence of overactive bladder in Spain: a population-based study]. *Archivos españoles de urologia*. 2005;58(2):131-8.

668. Wagg AS, Cardozo L, Chapple C, De Ridder D, Kelleher C, Kirby M, et al. Overactive bladder syndrome in older people. *BJU international*. 2007;99(3):502-9.

669. Castro D, Espuña M, Prieto M, Badia X. Prevalencia de vejiga hiperactiva en España: estudio poblacional. *Archivos Españoles de Urología (Ed impresa)*. 2005;58:131-8.

670. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU international*. 2001;87(9):760-6.

671. Komesu YM, Amundsen CL, Richter HE, Erickson SW, Ackenbom MF, Andy UU, et al. Refractory urgency urinary incontinence treatment in women: impact of age on outcomes and complications. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;218(1):111. e1- e9.

672. Guzmán S, Honeck P, Weiss J, Badawi JK, Alken P, Bross S. Inyección de toxina botulínica en disfunción vesical neurogénica y no neurogénica. *Archivos Españoles de Urología (Ed impresa)*. 2005;58:651-5.

673. Kuo HC. OnabotulinumtoxinA Treatment for Overactive Bladder in the Elderly: Practical Points and Future Prospects. *Drugs Aging*. 2016;33(1):1-9.

674. Vaughan CP, Auvinen A, Cartwright R, Johnson TM, 2nd, Tahtinen RM, Ala-Lipasti MA, et al. Impact of obesity on urinary storage symptoms: results from the FINNO study. *The Journal of urology*. 2013;189(4):1377-82.

675. Breyer BN, Creasman JM, Richter HE, Myers D, Burgio KL, Wing RR, et al. A Behavioral Weight Loss Program and Nonurinary Incontinence Lower Urinary Tract Symptoms in Overweight and Obese Women with Urinary Incontinence: A Secondary Data Analysis of PRIDE. *The Journal of urology*. 2018;199(1):215-22.

676. Cornu JN, Descazeaud A, Chartier-Kastler E, Bourouina R. [Description of a clinical typology specific to men whose urinary symptoms require anticholinergic treatment]. *Prog Urol*. 2017;27(10):551-8.

677. Leitner L, Guggenbuhl-Roy S, Knupfer SC, Walter M, Schneider MP, Tornic J, et al. More Than 15 Years of Experience with Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injections for Treating Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: Lessons to Be Learned. *European urology*. 2016;70(3):522-8.

678. Marcelissen TA, Rahnama'i MS, Snijkers A, Schurch B, De Vries P. Long-term follow-up of intravesical botulinum toxin-A injections in women with idiopathic overactive bladder symptoms. *World journal of urology*. 2017;35(2):307-11.

679. Knupfer SC, Schneider SA, Averhoff MM, Naumann CM, Deuschl G, Junemann KP, et al. Preserved micturition after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection for treatment of neurogenic bladder dysfunction in Parkinson's disease. *BMC Urol.* 2016;16(1):55.
680. 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):106-13.
681. Padilla-Fernández B, Virseda-Rodríguez A, Valverde-Martínez L, Salvatierra-Pérez C, Núñez-Otero J, Nieto-Huertos A, et al., editors. Beneficio de la toxina botulínica en inyección vesical en varones con patología prostática previa o actual. *LXXX CONGRESO NACIONAL DE UROLOGÍA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA*; 2015; Salamanca, España: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA
682. Livianos-Arias-Camisón P, Melgosa-Ramos J, Méndez-García P, Sánchez-Borrego B, Santos-do-Vale S, Siesto-López G, et al. Beneficio de la toxina botulínica en inyección vesical en varones con patología prostática previa o actual. *Sanidad militar.* 2017;73(4):261-96.
683. Rohrsted M, Nordsten CB, Bagi P. Onabotulinum toxin A (Botox®) in the treatment of neurogenic bladder overactivity. *Nephro-urology monthly.* 2012;4(2):437.
684. Salvatierra-Pérez C, Virseda-Rodríguez A, Adriazola-Semino M, Romaní-Castro R, Lorenzo-Gómez A, Lorenzo-Gómez M-F, editors. Beneficio de la toxina botulínica en inyección combinada en varones menores de 25 años con disfunción miccional. . *XVIII Congreso Anual de la Asociación Castellano Leonesa de Urología 2015*; Segovia, España: Asociación Castellano Leonesa de Urología.
685. Szczesniowski J, Martín-Rollán G, Peguero-García I, Rodrigo-Tobías E, García-Monsalvo M, Guijo-Alonso B, et al. Beneficio de la toxina botulínica en inyección combinada en varones menores de 25 años con disfunción miccional. *Sanidad militar.* 2016;72(2):8-14.
686. Santos-Antunes M, Padilla-Fernandez B, Fernandes-Ribeiro D, Álvarez-Ossorio-Rodal A, Bliet-Bueno K, Núñez-Otero J, et al., editors. Beneficios de la toxina botulínica en inyección combinada en varones con síntomas del tracto urinario inferior. *XIV Simposio APU (Associação Portuguesa de Urologia) 2016*; Troia (Portugal): Associação Portuguesa de Urologia.
687. Miotla P, Cartwright R, Skorupska K, Bogusiewicz M, Markut-Miotla E, Futyma K, et al. Urinary retention in female OAB after intravesical Botox injection: who is really at risk? *Int Urogynecol J.* 2017;28(6):845-50.
688. Santos-Silva A, Silva CM, Cruz F. Botulinum toxin treatment for bladder dysfunction. *International Journal of Urology.* 2013;20(10):956-62.
689. Peyronnet B, Castel-Lacanal E, Roumiguie M, Even L, Marque P, Soulié M, et al. Intradetrusor injections of onabotulinum toxin A (Botox®) 300 U or 200 U versus abobotulinum toxin A (Dysport®) 750 U in the management of neurogenic detrusor overactivity: A case control study. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(3):734-9.
690. Gousse AE, Kanagarajah P, Ayyathurai R, Handa P, Dabas N, Gomez CS. Repeat intradetrusor injections of onabotulinum toxin a for refractory idiopathic overactive bladder patients: a single-center experience. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2011;17(5):253-7.
691. Liao CH, Chen SF, Kuo HC. Different number of intravesical onabotulinumtoxinA injections for patients with refractory detrusor overactivity do not affect treatment outcome: A prospective randomized comparative study. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(6):717-23.

692. Krhut J, Navratilova M, Sykora R, Jurakova M, Gärtner M, Mika D, et al. Intravesical instillation of onabotulinum toxin A embedded in inert hydrogel in the treatment of idiopathic overactive bladder: A double-blind randomized pilot study. *Scandinavian journal of urology*. 2016;50(3):200-5.
693. Szczypior M, Połom W, Markuszewski M, Ciura K, Buszewska-Forajta M, Jacyna J, et al. Overactive bladder treatment: application of methylene blue to improve the injection technique of onabotulinum toxin A. *Scandinavian journal of urology*. 2017;51(6):474-8.
694. Owen RK, Abrams KR, Mayne C, Slack M, Tincello DG. Patient factors associated with onabotulinum toxin A treatment outcome in women with detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(2):426-31.
695. Liao C-H, Wang C-C, Jiang Y-H. Intravesical onabotulinumtoxinA injection for overactive bladder patients with frailty, medical comorbidities or prior lower urinary tract surgery. *Toxins*. 2016;8(4):91.
696. Richter HE, Amundsen C, Erickson S, Jelovsek J, Komesu Y, Chermansky C, et al. Characteristics associated with treatment response and satisfaction in women undergoing onabotulinumtoxinA and sacral neuromodulation for refractory urgency urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2017;198(4):890-6.
697. Jung I-Y, Mo KI, Leigh J-H. Effect of intravesical botulinum toxin injection on symptoms of autonomic dysreflexia in a patient with chronic spinal cord injury: a case report. *The journal of spinal cord medicine*. 2017:1-4.
698. Yokoyama O, Yamagami H, Hiro S, Hotta S, Yoshida M. Efficacy and safety of fesoterodine treatment for overactive bladder symptoms in elderly women with and without hypertension. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2018;25(3):251-7.
699. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, et al. Comparative Assessment of Efficacy of OnabotulinumtoxinA and Oral Therapies (Anticholinergics and Mirabegron) for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *BJU international*. 2017.
700. Wang CC, Liao CH, Kuo HC. Diabetes mellitus does not affect the efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection in patients with refractory detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(8):1235-9.
701. Zamanian A, JOLFAEI AG, Mehran G, Azizian Z. Efficacy of botox versus placebo for treatment of patients with major depression. *Iranian journal of public health*. 2017;46(7):982.
702. Magid M, Reichenberg JS, Poth PE, Robertson HT, LaViolette AK, Kruger T, et al. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014;75(8):837-44.
703. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 2017;197(2):S216-S23.
704. Visco AG, Zyczynski H, Brubaker L, Nygaard I, Xu X, Lukacz ES, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Anticholinergics vs. Botox for Urgency Urinary Incontinence: Results from the ABC Randomized Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016;22(5):311.
705. Chughtai B, Dunphy C, Lee R, Lee D, Sheth S, Marks L, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled pilot study of intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory overactive bladder persisting

following surgical management of benign prostatic hyperplasia. *The Canadian journal of urology*. 2014;21(2):7217-21.

706. Kowalik CG, Cohn JA, Kakos A, Lang P, Reynolds WS, Kaufman MR, et al. Road to recovery after transvaginal surgery for urethral mesh perforation: evaluation of outcomes and subsequent procedures. *International urogynecology journal*. 2018:1-6.

VIII.ANEXOS

ANEXO 1. Abreviaturas utilizadas en el texto

3IQ: 3 preguntas de incontinencia (3 Incontinence Questions)

AAS: Ácido acetil salicílico.

ACh: Acetilcolina.

ACV: Accidentes cerebrovasculares.

AEMS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Anti-VEGF: anticuerpos antifactor de crecimiento.

APFIEQ-CyL: Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgica en Castilla y León.

AR: Artritis reumatoide.

ATP: trifosfato de adenosine.

BoNT-ONA: pag 240

BT: Botulinum toxin.

CACV: Cuestionario de Autoevaluación del Control de la Vejiga.

CI: Cistopatía intersticial.

CIC: Cateterismo limpio intermitente (clean intermittent self/helper catheterization).

CNI: Contracciones no inhibidas.

CVI: Cateterismo intermitente.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

DIGNITY: Double-blind InvestiGation of purified Neurotoxin complex In neurogenic deTrusor overactivitY).

DM: Diabetes mellitus.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DMSO: Dimetilsulfóxido.

DNTUI: Disfunción Neurógena del Tracto Urinario Inferior.

DPC: dolor pélvico crónico.

FDA: Food and Drug Administration.

FM: Fibromialgia

GAG: Glicosaminoglicanos.

EAU: Asociación Europea de Urología.

EEUU: Estados Unidos.

EM: Esclerosis múltiple.

EMARK: Enzolidamida más leuprolida en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer)

EMDA: Administración Electromotriz de Drogas (siglas en inglés para Electromotive Drug Administration)

EMG: Electromiografía

EPIC: Estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición

EPICC: Grupo de estudio Cooperativo

EpiLUTS: Estudio epidemiológico de síntomas del tracto urinario (siglas en inglés para Lower urinary tract symptoms (LUTS))

ERS: Exploración de raíces sacras.

EUD: Estudio urodinámico.

FDA: Food and Drug Administration.

FM: Fibromialgia.

GA: Grupo de estudio A. Pacientes mujeres tratadas por síndrome de vejiga hiperactiva mediante la inyección intravesical de la toxina botulínica: n= 262.

GABA: ácido γ -aminobutírico pag 103

GB: Grupo de estudio B. Pacientes varones tratados por síndrome de vejiga hiperactiva mediante la inyección intravesical de la toxina botulínica: n= 124.

GETBU: Grupo de Expertos en Toxina Botulínica en urología

GG: Grupo general. Muestra compuesta por aquellos pacientes tratados con toxina botulínica inyectada intravesicalmente.

HBP: Hiperplasia benigna de próstata.

HD: Hiperactividad del detrusor.

HoLEP: Enucleación con láser de holmio.

HPS: sistema de alto rendimiento (siglas en inglés para high performance system)

ICI: International Consultation on Incontinence.

ICIQ: International Consultation on Incontinence Questionnaire.

ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form.

ICIQ-UI-SF: cuestionario de incontinencia urinaria ICIQ-UI-SF.

ICS: International Continence Society

ICVRS: Indicadores de Calidad de Vida relacionada con la Salud

IECA: Inhibidores de la Enzima convertidora de la angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

IPSS: International Prostate Symptom Score.

ITU: Infección del tracto urinario.

ITUR: Infección del tracto urinario recurrente.

IU: Incontinencia urinaria.

IUE: Incontinencia urinaria de esfuerzo.

IUU: incontinencia urinaria de urgencia (pag 50)

KTP: Potasio Titanilo-fosfato.

LBO: Lito triborato.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

LP: Lámina propia.

MP: Muscular propia.

MSP: musculatura del suelo pélvico.

n. hipogástricos: núcleos hipogástricos.

n. pélvicos: núcleos pélvicos.

n. pudendos: núcleo pudendo.

NA: noradrenalina.

NMRS: Neuromodulación de las raíces sacras

PBO: Placebo

PPIUS: escala PPIUS

PR: prostatectomía radical.

PSA: Antígeno prostático.

PURR: passiveurethralresistancerelation

PV: grasa perivesical.

Q-tip: prueba del bastoncito con algodón o hisopo

QUID: cuestionario para el diagnóstico de incontinencia urinaria (siglas en inglés The Questionnaire for Urinary Incontinence Diagnosis)

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RPM: Residuo postmiccional.

RT: resección transuretral.

RTU: resección transuretral de próstata.

RTUP: Resección transuretral de próstata.

RTUV: Resección Transuretral de Lesión Vesical.

SARS: raíces sacras anteriores.

SD: Desviación estándar.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SF-36: Cuestionario de salud SF-36.

SN: Sistema nervioso.

SS: Síndrome de Sjögren.

STUI: Sintomatología del tracto urinario inferior

SVD: Síndrome de vejiga dolorosa.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TBA: Tosina botulínica tipo A.

TOT: Transobturatriz.

TOT-TVT: TVT: cinta vaginal sin tensión y TOT: cinta transobturadora (siglas en inglés para TVT: tension-free vaginal tape y TOT: transobturator tape)

TUI: tracto urinario inferior.

TUS: tracto urinario superior.

TVT/SPARC: procedimientos de sling suburetral TVT/SPARC

U: Urotelio

UI: Unidades internacionales (pag 95)

USA: United States of America.

VH: vejiga hiperactiva.

XPS: Láser verde (Green Light XPS) en próstata.

ANEXO 2. Leyenda de figuras

Figura 1. Estructura de pelvis ósea femenina.

Figura 2. Músculo elevador del ano.

Figura 3. Uretra femenina.

Figura 4. Imagen microscópica de la pared vesical.

Figura 5. Corte sagital de pelvis masculina con diferenciación de estructuras musculares.

Figura 6. Imagen sección longitudinal uretra masculina.

Figura 7. Uretrografía.

Figura 8. Anatomía del suelo pélvico en el varón.

Figura 9. Estructuras nerviosas de la pelvis.

Figura 10. Inervación del tracto urinario inferior.

Figura 11. Coordinación de reflejos miccionales.

Figura 12. Circuito N°1 de Bradley.

Figura 13. Circuito N°2 de Bradley.

Figura 14. Circuito N°3 de Bradley.

Figura 15. Circuito N°4 de Bradley.

Figura 16. Lugares susceptibles de lesión nerviosa.

Figura 17. Fisiopatología de la neuropatía del pudendo.

Figura 18. Diario miccional.

Figura 19. Q-tip.

Figura 20. Flujometría.

Figura 21. Cistomanometría: acomodación vesical disminuida con gran incremento de la presión ante el llenado vesical.

Figura 22. Cistomanometría: vejiga hiperactiva donde se registra la amplitud y presión de las contracciones no inhibidas del detrusor.

Figura 23. Estudio presión-flujo: detrusor hipoactivo en su máxima expresión que es el detrusor acontractil (sin flujo).

Figura 24. Estudio presión-flujo: obstrucción del tracto urinario inferior, flujo bajo con presión del detrusor >45 cmH₂O.

Figura 25. Electromiografía.

Figura 26. Cuestionario ICIQ-SF.

Figura 27. Cuestionario de Autoevaluación del Control de la Vejiga (CACV).

Figura 28. Estimulación del tibial posterior.

Figura 29 y figura 30. Neuromodulación de raíces sacras.

Figura 31. Enterocistoplastia de aumento.

Figura 32 (izquierda). Miomectomia; se separa la adventicia de la pared vesical (flecha).

Figura 33 (derecha). Miomectomia; extirpación del musculo detrusor hasta poner de manifiesto la mucosa (flecha).

Figura 34. Liberación de neurotransmisores, mediante interacción de las vesículas sinápticas con las membranas de las terminaciones nerviosas.

Figura 35. Inhibición de la interacción de las vesículas sinápticas con la membrana nerviosa (mecanismo de acción de la toxina botulínica).

Figura 36. Liberación normal de ACh; la acción de la ACh en la placa motora provoca contracción muscular.

Figura 37. La toxina botulínica inhibe la liberación de ACh; al inhibir la liberación de ACh, inhibe la contracción muscular.

Figura 38. Liberación normal de neurotransmisores sensoriales; al estimular las vías aferentes se produce una sensibilación periférica y central.

Figura 39. La toxina botulínica inhibe la liberación de neurotransmisores sensoriales; de esta manera se cree que se puede reducir la señal aferente hacia la médula espinal.

Figura 40. Justinius Kerner.

Figura 41. Brigitte Schurch.

Figura 42. Reducción en el número de episodios de incontinencia/día en la semana 12.

Figura 43. Aplicación en esfínter estriado.

Figura 44. Aplicación en próstata.

Figura 45. Reducción del número de episodios de incontinencia/día desde situación basal (BL) en la semana 12 en la población general.

Figura 46. Corte sagital de la vejiga realizado con RMN tras marcar con contraste el líquido de inyección con la toxina (que aparece de color blanco en la imagen).

Figura 47. Técnica de inyección vesical.

Figura 48. Valoración de los puntos dolorosos en pacientes con fibromialgia.

Figura 49. Erosión de malla en vagina.

Figura 50. Imagen cistoscópica de perforación vesical.

Figura 51. Extrusión de malla en vagina.

Figura 52. Paciente con absceso transobturador izquierdo, que presenta fístula cutánea.

Figura 53. Causas de STUI en el varón.

Figura 54. Resección transuretral de próstata.

Figura 55. Estenosis del cuello vesical.

Figura 56. A) imagen de Terence Millin del Royal College of Surgeons en Irlanda, B) dibujos originales de la publicación inicial del Dr. Millin, aproximación retropúbica y ligadura del complejo venoso dorsal, C) Instrumentos de la técnica de Millin.

Figura 57. Adenoma de próstata enucleado por vía transvesical tipo Freyer.

Figura 58. Tejido vaporizado con láser verde.

Figura 59. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 60. Distribución de la edad.

Figura 61. Media de la edad tiempo.

Figura 62. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 63. Distribución de la edad.

Figura 64. Media de la edad tiempo.

Figura 65. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 66. Distribución de la edad.

Figura 67. Media de la edad tiempo.

Figura 68. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 69. Distribución de la edad.

Figura 70. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 71. Distribución de la edad.

Figura 72. Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 73. Distribución del IMC.

Figura 74. Media del IMC.

Figura 75. Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 76. Distribución del IMC.

Figura 77. Media del IMC.

Figura 78. Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 79. Distribución del IMC.

Figura 80. Media del IMC.

Figura 81. Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 82. Distribución del IMC.

Figura 83. Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 84. Distribución del IMC.

Figura 85. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

Figura 86. Distribución del tiempo de seguimiento.

Figura 87. Media del tiempo de seguimiento.

Figura 88. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

Figura 89. Distribución del tiempo de seguimiento.

Figura 90. Media del tiempo de seguimiento.

Figura 91. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

Figura 92. Distribución del tiempo de seguimiento.

Figura 93. Media del tiempo de seguimiento.

Figura 94. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

Figura 95. Distribución del tiempo de seguimiento.

Figura 96. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

Figura 97. Distribución del tiempo de seguimiento.

Figura 98. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

Figura 99. Distribución de la Dosis de Toxina.

Figura 100. Media de la Dosis de Toxina.

Figura 101. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

Figura 102. Distribución de la Dosis de Toxina.

Figura 103. Media de la Dosis de Toxina.

Figura 104. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

Figura 105. Distribución de la Dosis de Toxina.

Figura 106. Media de la Dosis de Toxina.

Figura 107. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

Figura 108. Distribución de la Dosis de Toxina.

Figura 109. Distribución de la Dosis de Toxina en la muestra general.

Figura 110. Relación entre IMC y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

Figura 111. Relación entre IMC y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

Figura 112. Relación entre IMC y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

Figura 113. Relación entre la dosis y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

Figura 114. Relación entre la dosis y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

Figura 115. Relación entre la dosis y el resultado éxito o fracaso de dosis administrada de toxina botulínica (respuesta).

ANEXO 3.Leyenda de tablas

Tabla 1. Prevalencia de vejiga hiperactiva en población europea.

Tabla 2. Prevalencia de vejiga hiperactiva con y sin incontinencia asociadas.

Tabla 3. Neuroefectores y efecto que producen a nivel vesical.

Tabla 4. Resultados Pad Test.

Tabla 5. Cuestionario de severidad de Sandvik.

Tabla 6. Fármacos que pueden tener afectación de la función urinaria.

Tabla 7. Relación de fármacos para tratamiento de la vejiga hiperactiva disponibles actualmente en España con su nivel de evidencia y grado de recomendación.

Tabla 8. Efectividad de tratamientos farmacológicos en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Tabla 9. Complicaciones a corto y medio plazo de la enterocistoplastia de aumento.

Tabla 10. Uso terapéutico toxina botulínica.

Tabla 11. Seguimiento tras instilación con toxina botulínica.

Tabla 12. Porcentaje de éxito y razones de abandono de tratamiento en varones tratados con toxina botulínica.

Tabla 13. Edad en GGa, GGb, GGc.

Tabla 14. Edad en GAa, GAb, GAc.

Tabla 15. Edad en GBa, GBb, GBc.

Tabla 16. Edad en GAa, GBa.

Tabla 17. Edad en GAc, GBc.

Tabla 18. IMC en GGa, GGb, GGc.

Tabla 19. IMC en GGa, GGb, GGc.

Tabla 20. IMC en GBa, GBb, GBc.

Tabla 21. IMC en GAa, GBa.

Tabla 22. IMC en GAc, GBc.

- Tabla 23. Tiempo de seguimiento en GGa, GGb, GGc.
- Tabla 24. Tiempo de seguimiento en GAa, GAb, GAc.
- Tabla 25. Tiempo de seguimiento en GBa, GBb, GBc.
- Tabla 26. Tiempo de seguimiento en GAa, GBa.
- Tabla 27. Tiempo de seguimiento en GAc, GBc.
- Tabla 28. Dosis de Toxina en GGa, GGb, GGc.
- Tabla 29. Dosis de Toxina en GAa, GAb, GAc.
- Tabla 30. Dosis de Toxina en GBa, GBb, GBc.
- Tabla 31. Dosis de Toxina en GAa, GBa.
- Tabla 32. Dosis de Toxina en GAc, GBc.
- Tabla 33. Distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.
- Tabla 34. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GA y GB.
- Tabla 35. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GA y GC.
- Tabla 36. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GB y GC.
- Tabla 37. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo A.
- Tabla 38. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GAb.
- Tabla 39. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GAc.
- Tabla 40. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GAb y GAc.
- Tabla 41. Distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo B.
- Tabla 42. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBb.
- Tabla 43. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBc.
- Tabla 44. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBb y GBc.

Tabla 45. Distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo éxito.

Tabla 46. Comparación entre Diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GBa.

Tabla 47. Distribución de Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo fracaso.

Tabla 48. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAc y GBc.

Tabla 49. Antecedentes y diagnósticos secundarios de pacientes varones tratados con toxina botulínica en inyección vesical.