





“INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”



UROLOGÍA GINECOLÓGICA

TOXINA BOTULÍNICA

DR. CARLOS RAMÍREZ ISARRARAZ

UROGINECÓLOGO

MARZO 22, 2017

Introducción

- El uso de la neurotoxina A (BoNT-A) para aplicaciones médicas y cosméticas, ha disfrutado de una corta, pero notable, vida hasta ahora a pesar de una considerable toxicidad inherente
- La BoNT-A de uso terapéutica nació en la década de 1970 originalmente como una alternativa no quirúrgica para el estrabismo y la lista de usos médicos se ha multiplicado

Toxina Botulínica

- Neurotoxina elaborada por una bacteria denominada: *Clostridium botulinum*
- Considerada como uno de los venenos más poderosos que existen



C. botulinum

Toxina Botulínica

- Es producida por el *Clostridium botulinum*
 - Bacteria gram +
 - Anaerobia
- Su ingesta en alimentos contaminados (carne) produce el Botulismo



C. botulinum

Toxina Botulínica

- Tipos:

7 formas inmunológicamente distintas de neurotoxina botulínica cuya denominación es TbA hasta la TbG.

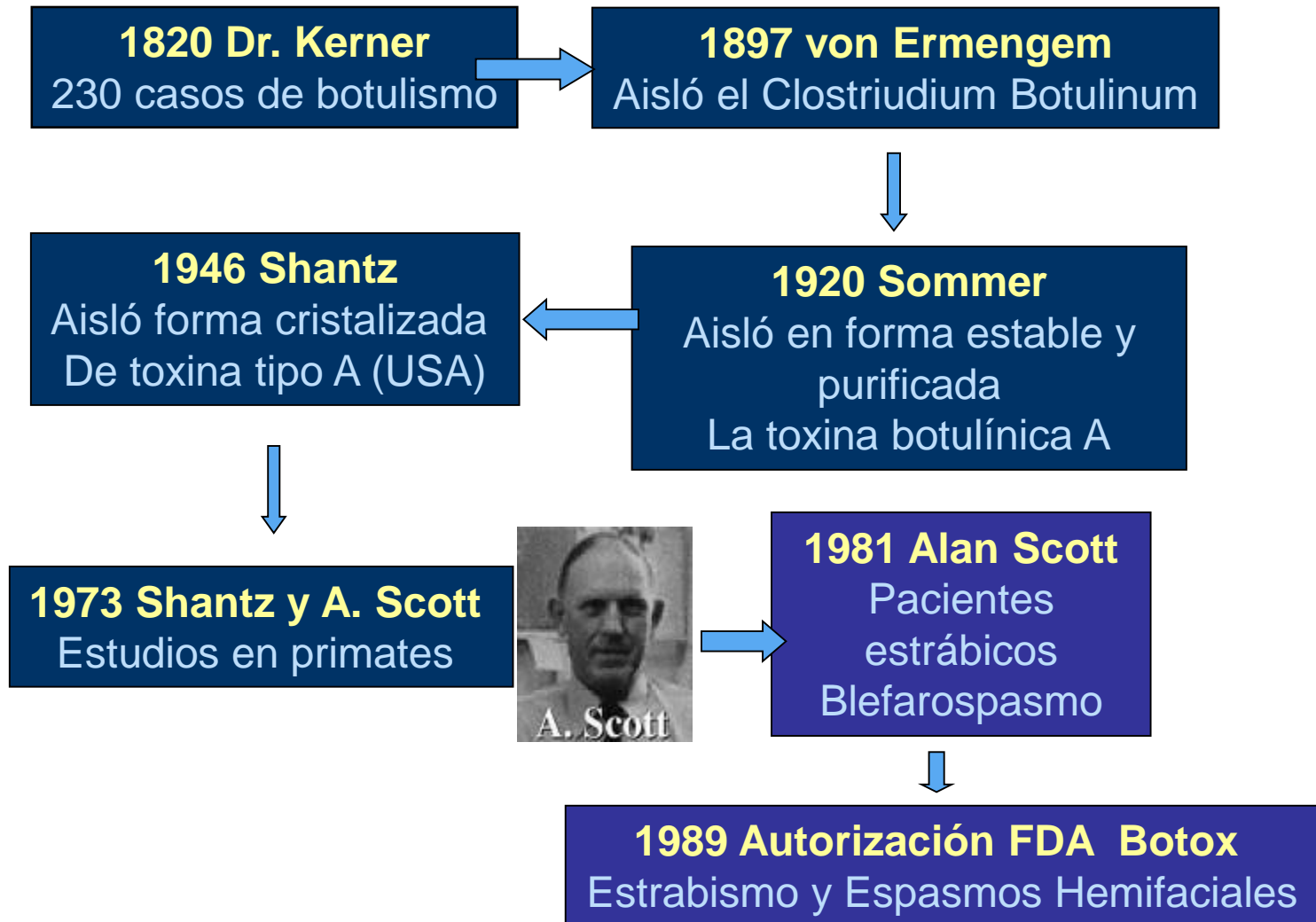
Los subtipos más usados para aplicación médica o estética son la toxina botulínica tipo A (TbA) y la toxina botulínica tipo B (TbB).



C. botulinum

Toxina Botulínica

Historia



Toxina Botulínica

Historia en Urología

UROLOGÍA

1992
-Gastroenterología
-Hipersialorrea
-Hiperhidrosis
-Cirugía Estética -
Cosmética

1967 Carpenter
Estudios
experimentales
en vejigas de ratas

1988 Dykstra y Sidi
Toxina en Disinergia Detrusor- Esfínter

2000 B. Shurch
Toxina en el detrusor en casos de
Vejiga Hiperactiva Neurogénica



Table 1 Some important dates in the regulatory evolution of BoNT-A.

Year	
1989 (December)	FDA approval for strabismus, blepharospasm and hemifacial spasm (Botox [®] Medical)
2000 (December)	FDA approval for cervical dystonia (Botox [®] Medical)
2002 (April)	FDA approval for moderate/severe glabellar line ≤ 65 years (Botox [®] Cosmetic)
2004 (July)	FDA approves Botox [®] for axillary hyperhidrosis
2006 (March)	MHRA licence for Vistabel [®] (Allergan) for moderate/severe glabellar lines ≤ 65 years when psychological impact exists
2009 (March)	Licence as above for Azzalure [®] (Dysport)
2009 (July)	FDA approves Dysport [®]
2009 (July)	FDA approval for Xeomin [®]
2010 (Oct)	FDA approves Botox [®] for migraine

2011 (August) FDA approves Botox for UI associated DO
 2013 (January) FDA approves Botox for OAB

Serotipos de Toxina Botulínica

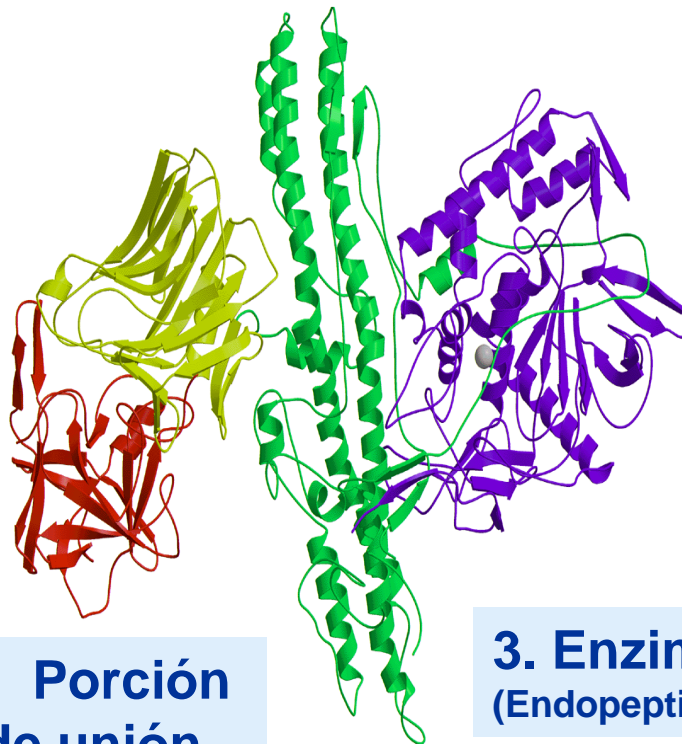
A,B,C,D,E,F y G

- ◎ **Los tipos A y B**
 - > **Uso terapéutico en humanos**
- ◎ **Uso comercial:**
 - **Toxina botulínica A**
 - **A Botox®**
 - **A Dysport®**
 - **Toxina botulínica B**
 - **Myobloc™ en USA y Neurobloc™ en Europa**

Table 2 Characteristics of the botulinum serotypes and their molecular targets.

Serotype	Potency	Duration	Features	Identified in	Molecular target
A	Highest	Longest 4–6 months	Dysport [®] , Botox [®] , Xeomin [®]	Human	SNAP-25
B	1/200th A	6 weeks	Neurobloc or Myobloc	Human	VAMP1,2 cellubrevin
C α	1/10th A		Similar to A	Chicken	Syntaxins 1–3, SNAP-25
C β	1/10th A			Chicken	Syntaxins 1–3, SNAP-25
D				Cattle	VAMP1,2 cellubrevin
E				Human	SNAP-25
F		4–5 weeks		Human	VAMP1,2 cellubrevin
G				Soil	VAMP1,2 cellubrevin

Diseño modular BoNT y sus acciones



1. Porción de unión

2. Porción de translocación

3. Enzima (Endopeptidasa)

- 1. La porción de unión permite a la proteína unirse al nervio.**
- 2. La porción de Translocación desplaza la enzima al interior del nervio.**
- 3. La Enzima realiza su trabajo en el interior del nervio.**

TOXINA BOTULÍNICA

MECANISMO DE ACCIÓN

- Bloqueo de la acetilcolina
 - ↓ contracción de la vejiga y ↓ ACh;
- Mecanismo más complejo
 - Receptores muscarínicos
 - Neurotransmisores en el urotelio y suburotelio, Inhibición del ATP, Sust. P, receptores purinérgicos y de la capsaicina
 - ↓ Mecanismos aferentes y eferentes

TOXINA BOTULÍNICA

Mecanismo de Acción:

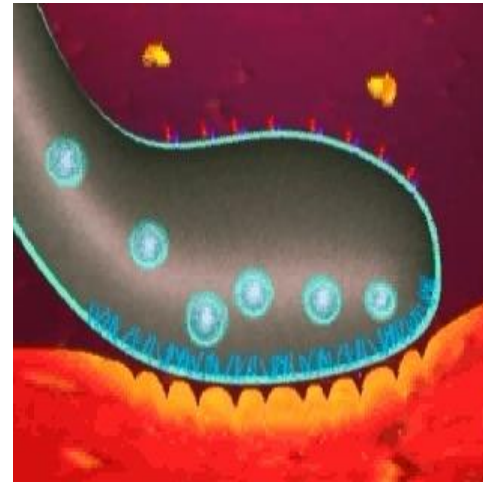
5 Etapas:

- Unión
- Internalización
- Bloqueo
- Neurogénesis
- Restablecimiento

TOXINA BOTULÍNICA MECANISMO DE ACCIÓN

UNIÓN

- Toxina Botulínica
 - Se Une a:
 - Receptores selectivos de la terminal nerviosa, motora presináptica

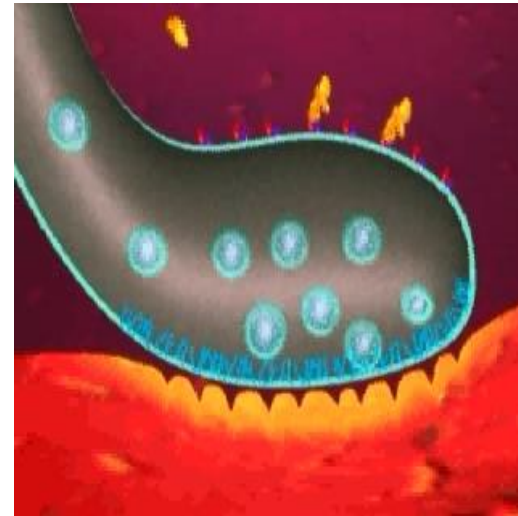


TOXINA BOTULÍNICA

MECANISMO DE ACCIÓN

INTERNALIZACIÓN

- Toxina Botulínica
- Por endocitosis:
- **Penetra al citoplasma**
 - Independiente de la [Ca]
 - Parcialmente dependiente de la estimulación del nervio

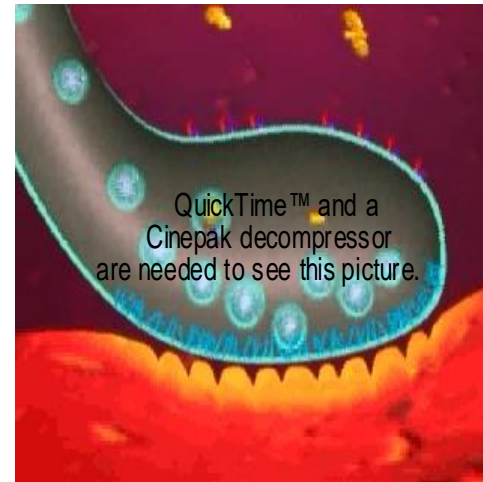


TOXINA BOTULÍNICA

MECANISMO DE ACCIÓN

BLOQUEO

- Toxina Botulínica
- **Se activa: ROMPE las uniones disulfuro con peptidasas Zn dependientes**
- Translocación de la cadena liviana del endosoma al citosol
- **Bloqueo de las vesículas de acetilcolina con la membrana.**
- **Evita su liberación**

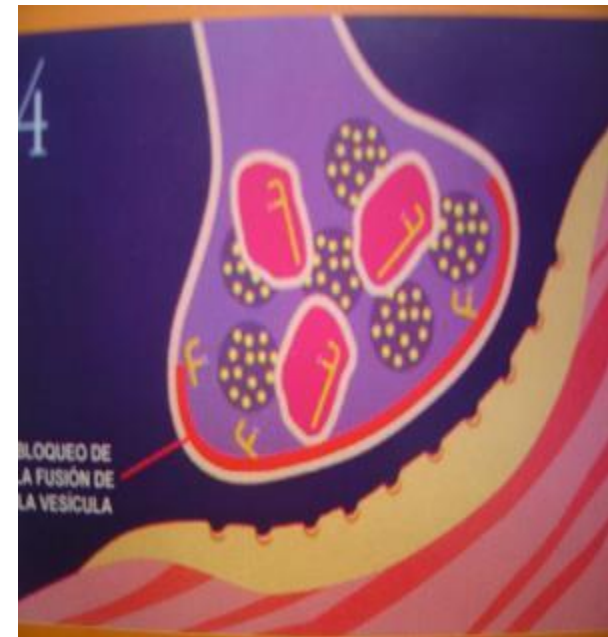


TOXINA BOTULÍNICA

MECANISMO DE ACCIÓN

BLOQUEO

- **Normal: Participan 12 proteínas**
- **La Tox. Bot. Bloquea:**
 - **VAMP/Sinaptobrevina**
 - Sitio de unión de la vesícula
 - **SNAP 25**
 - Sitio de unión de la membrana terminal
 - **SINTAXINA**
 - Proteína del complejo de membrana

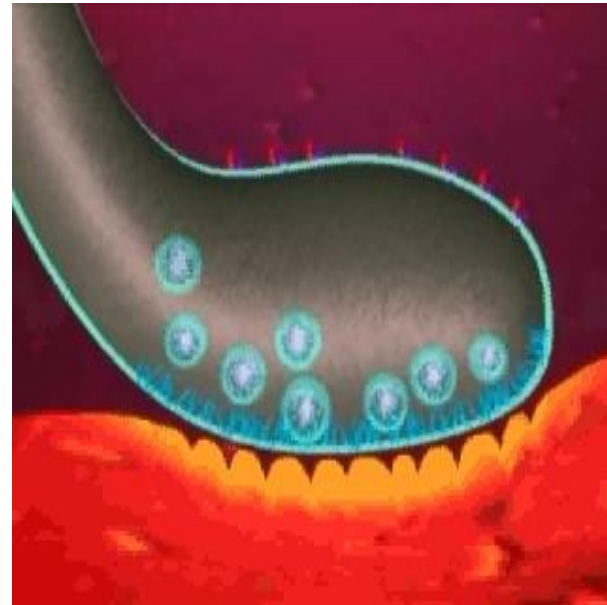


TOXINA BOTULÍNICA MECANISMO DE ACCIÓN

NEUROGÉNESIS

La denervación
química es reversible

- Después de la Toxina. Bot.
- Expansión de región musc. Postsináptica
- Estimulación para el desarrollo de terminales colaterales.



TOXINA BOTULÍNICA

MECANISMO DE ACCIÓN

RESTABLECIMIENTO

- 4 a 6 meses aprox.
- Se restablece:
 - Unión neuromuscular
 - Actividad muscular en forma progresiva
- Inyecciones repetidas para efecto clínico



Mecanismo de Acción

5 Etapas:

- Unión
- Internalización
- Bloqueo
- Neurogénesis
- Restablecimiento

wevideo

Uso clínico de la toxina Botulínica

- Oftalmología
- Neurología
- **Urología**
- Otorrinolaringología
- Pediatría
- Gastroenterología
- Medicina estética
- Psiquiatría

Uso en Urología

- Disinergia detrusor esfínter
- Hiperactividad idiopática del detrusor
- Hiperactividad neurogénica del detrusor
- Retención urinaria
- Síndrome doloroso vesical
- Espasmos del piso pélvico
- Hiperplasia prostática benigna
- Fisuras anales

Disinergia detrusor esfínter

- Toxina botulínica produce efectos en la presión uretral, efectos en la orina residual y presión vesical por aproximadamente 4 a 6 meses.
- Se puede aplicar transuretral vía cistoscopia o transperineal con electromiografía de control

Síndrome doloroso vesical

- TB efectos terapéuticos en mejoría de dolor , frecuencia urinaria, nocturia, y capacidad cistométrica máxima.

Espasmo de músculos piso pélvico

- Vaginismo
- Vestibulodinia
- Vulvodinia
- Dispareunía
- Dolor perineal crónico
- Dismenorrea
- Dolor pélvico difuso
- Anismo

TECNICA QUIRÚRGICA

Muchas variables están involucradas en administración de la toxina botulínica

- Tipo
- Cantidad de la toxina
- Volumen de Dilución
- Ubicación

- Número
- Profundidad de la inyección
- Instrumentación
- Técnica de la anestesia

TÉCNICA QUIRÚRGICA

- Las inyecciones intravesicales de Toxina Botulínica se efectúan en el quirófano

- Ambulatorias



- La TA debe controlarse de forma continua x 24hrs

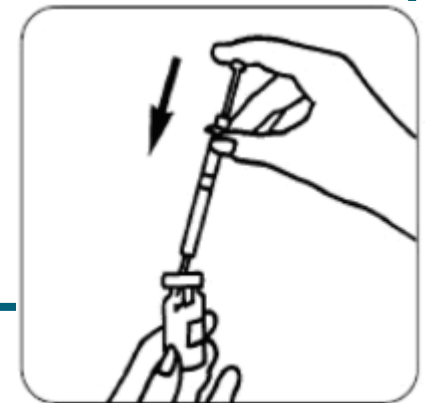
PREPARACIÓN

- La preparación de la solución a inyectar es uno de los pasos más importantes.



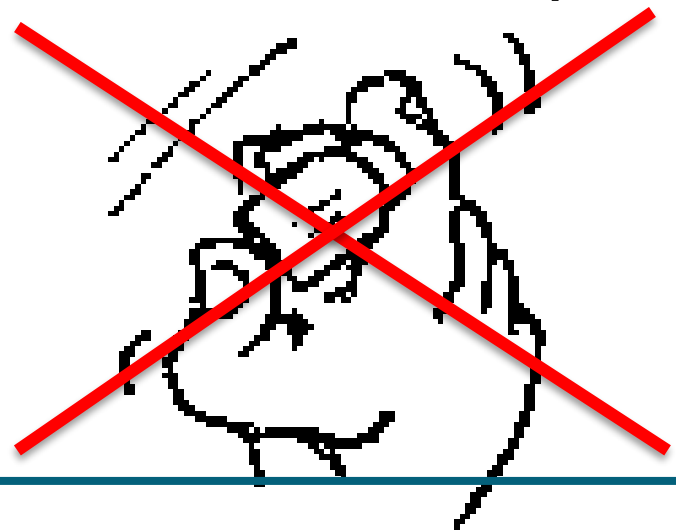
PREPARACIÓN

- Recordemos que la molécula de toxina botulínica esta formada por dos cadenas, y están unidas por un puente disulfuro lábil y que deben estar unidas al ingresar al organismo para poder actuar.
- Este puente se rompe muy fácilmente con traumatismos mínimos.



PREPARACION

- Se recomienda mucho cuidado al inyectar solución fisiológica dentro del frasco de liofilizado para no “golpear” el soluto con el chorro del liquido.
- Tampoco se debe mezclar con fuerza el frasco para lograr su disolución.



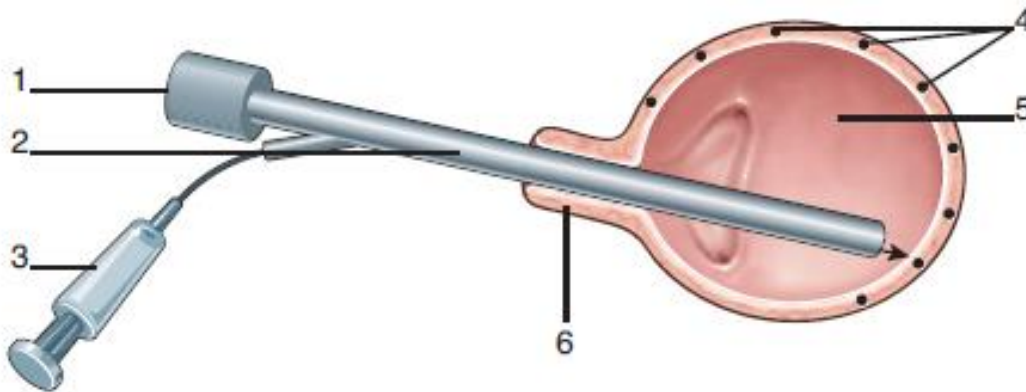
PREPARACION

- Un número de protocolos han demostrado resultados adecuados; sin embargo, la cantidad optima, la dilución de la toxina y el sitio de inyección aun están en controversia.



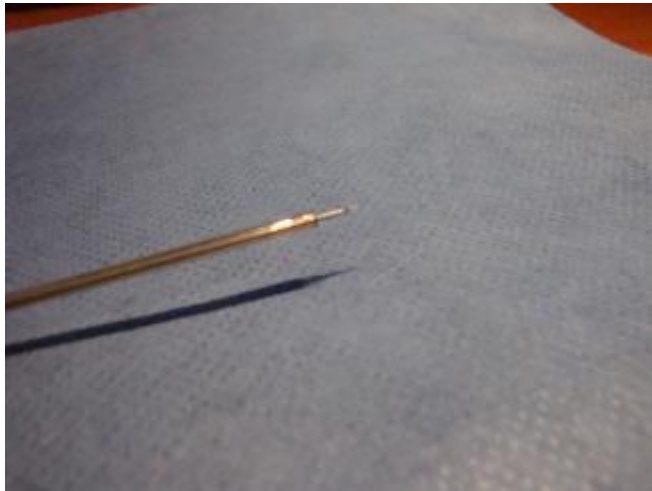
MATERIAL

- **CISTOSCOPIO** rígido o flexible. (30°)
 - rígido ofrece una mejor imagen y facilita la inyección aunque provoca + dolor



MATERIAL

- **AGUJA FLEXIBLE** para inyección endoscópica de uso pediátrico (23 de diámetro externo por 35cm de longitud total).



MATERIAL

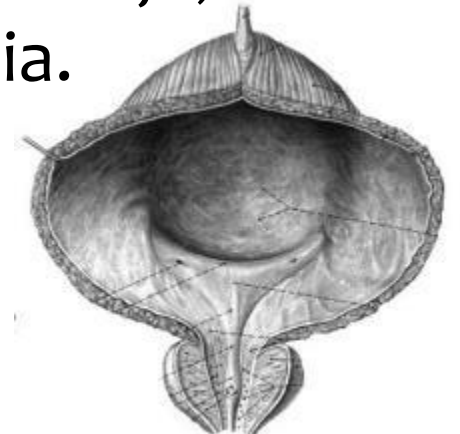
- **JERINGAS DE 10ML** para Botox o de 1ml para Dysport.



APLICACIÓN EN VEJIGA HIPERACTIVA

TÉCNICA

- Algunos estudios, la inyección de toxina se realizó en la pared lateral y posterior de la vejiga y se evito la colocación a nivel del domo (para evitar inyección intraperitoneal) y en el trígono.
- El trígono fue evitado por el temor de reflujo, sin embargo esto aún esta en controversia.



TÉCNICA

- La dilución de la toxina y la cantidad de líquido inyectado en el vejiga también han variado.
- Los estudios iniciales refieren una dilución 100 U de BOTOX® en 10 ml de solución salina normal



TÉCNICA

- Aunque se han utilizado diluciones mas concentradas, la mayoría de los expertos están de acuerdo en que un volumen más alto (por ejemplo, al menos 5 ml por 100 U de BOTOX) proporciona una mejor cobertura de la vejiga.



TÉCNICA



- La toxina botulínica se ha inyectado directamente en el detrusor en casi todos estudios.
- Se ha informado también la inyecciones en submucosas, tal vez para aprovechar el efecto aferente sensorial nervioso

DILUCIÓN // VEJIGA HIPERACTIVA

- Dosis Total
 - Mayoría de los estudios: 100 a 300 U.
- Dilución:
 - 100 U / 1 ml. SSI
 - 100 U / 10 ml. SSI
 - 100 U / 30 ml. SSI

A mayor dilución mayor difusión.
- 1 vial: 100 U (Botox/Allergan)

DILUCION // VEJIGA HIPERACTIVA

- Dosis recomendada por Allergan
 - Para Vejiga Hiperactiva 100 U.
- Dilución:
 - 100 U / 15 ml. SSI
 - Con una jeringa de 10 ml. retire 8 ml. de SSI a 0.9%
 - Inyecte al vial los 8 ml.
 - Retire el contenido del vial (8 ml.) con una jeringa de 20 ml.
 - Rellene la jeringa con 7 ml de SSI
 - 6.6 U/ 1 ml.

TÉCNICA

- Preparación del Paciente
 - Sin Infección en vías urinarias
- Anestesia:
 - Local.
 - Vaciar la vejiga
 - Instilar en la vejiga 40 ml de Lidocaína al 1%
 - Instilar en la uretra gel de Lidocaína al 2%
 - Esperar de 10 a 20 min. Y vaciar la vejiga
 - Sedación
 - Bloqueo peridural

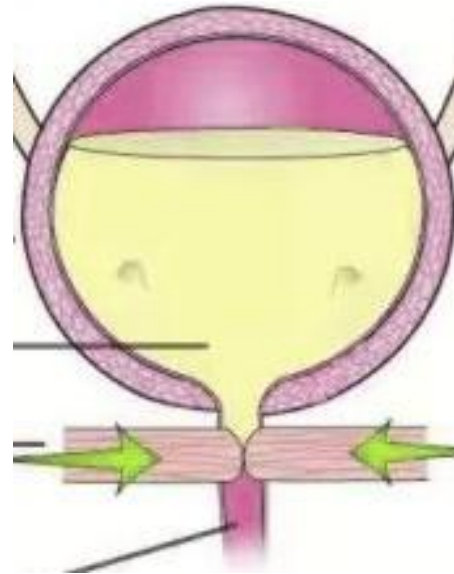
TÉCNICA

- Se empieza por una uretrocistoscopia que permite identificar los puntos de inyección en la capa muscular superficial.



TÉCNICA

- Tras llenar la vejiga con 100 ml de SF, bajo control visual se inserta una aguja flexible de calibre 23 G.



TÉCNICA

- El número de puntos de inyección ha variado desde 10 a 50, pero la mayoría de los estudios realizan de 20 a 30 inyecciones.

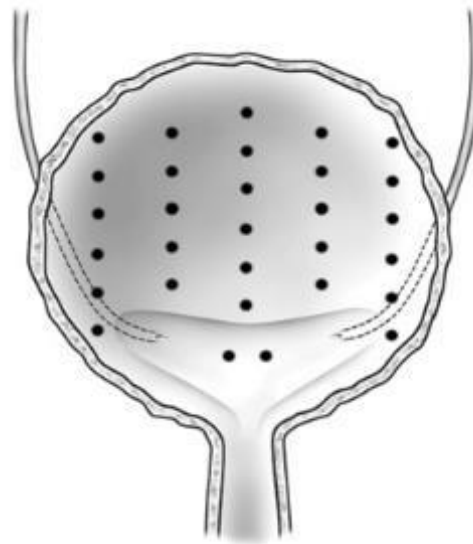
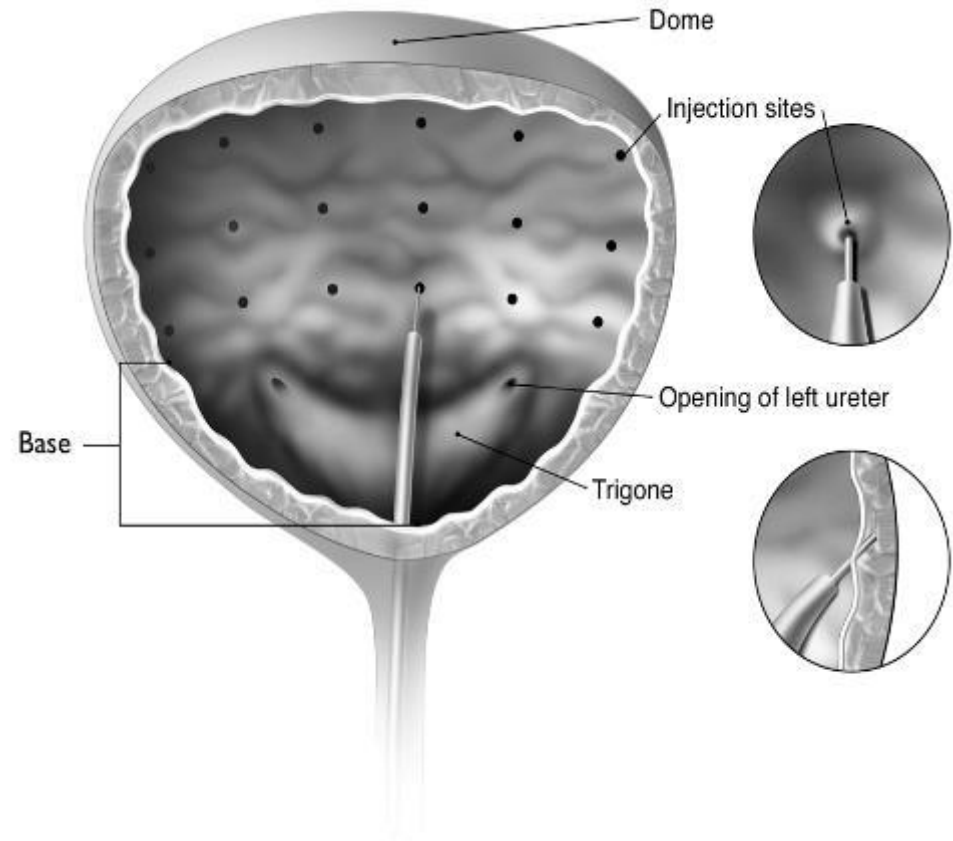


Figure 2 – University of Chicago botulinum toxin injection protocol (Reprinted with permission from Elsevier Inc. Urology, Rapp DE et al., ref. 13).

SITIOS DE INYECCION

- Sitios de inyección:
 - En el Detrusor
 - 20 a 30 puntos sin el trigono
- Profundidad.
 - En el detrusor
 - Sub-urotelial



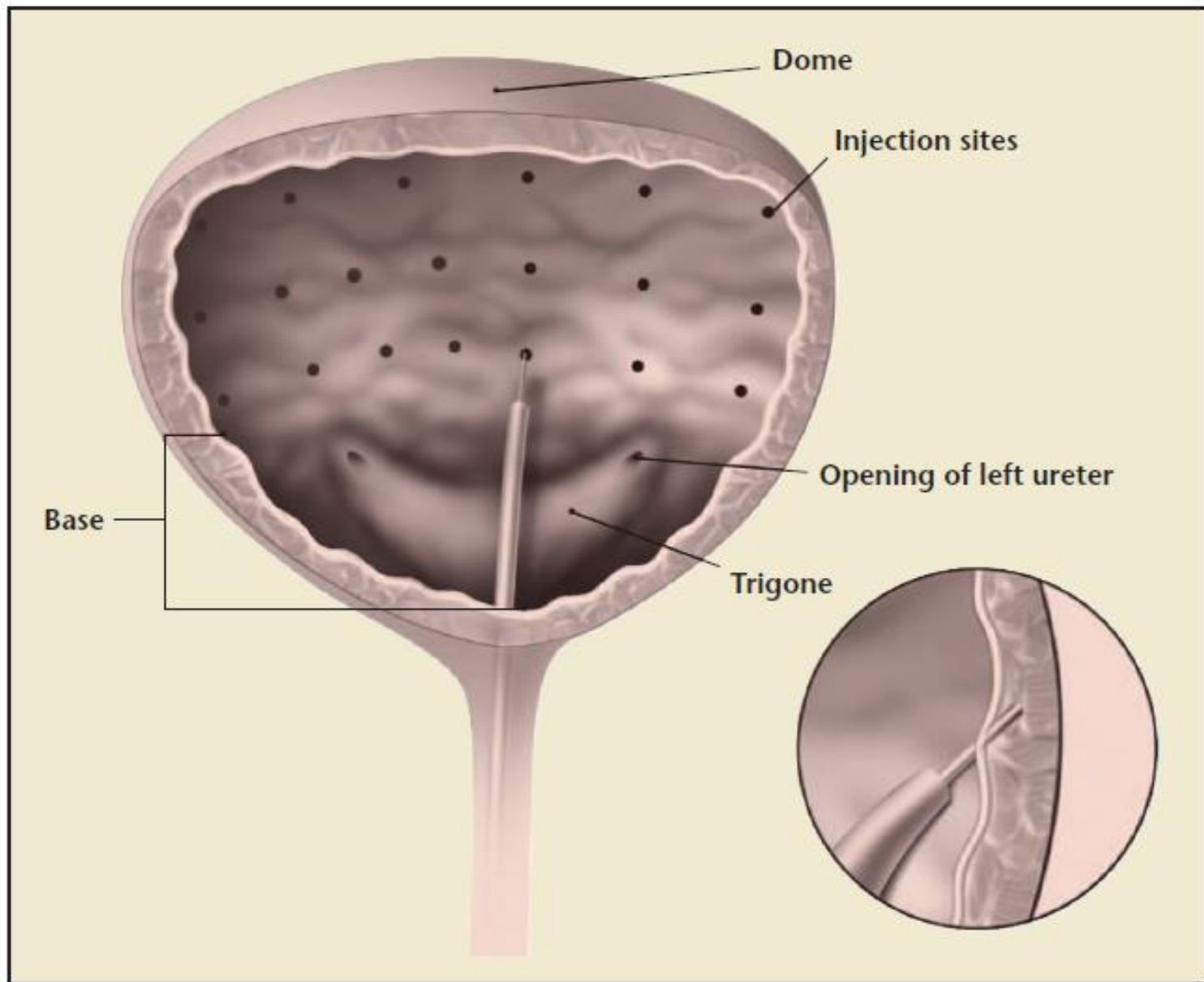
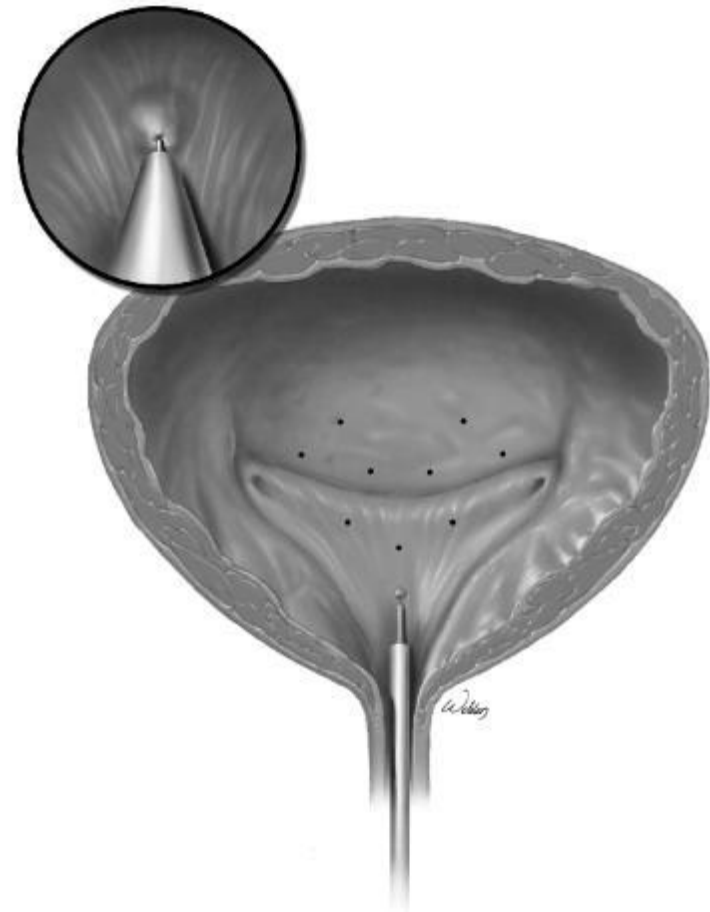


Figure 2. Example of an injection template showing 20 injections throughout the posterior and lateral walls of the bladder sparing the trigone and dome. The inset shows an injection into the detrusor. Image courtesy of Allergan Inc.

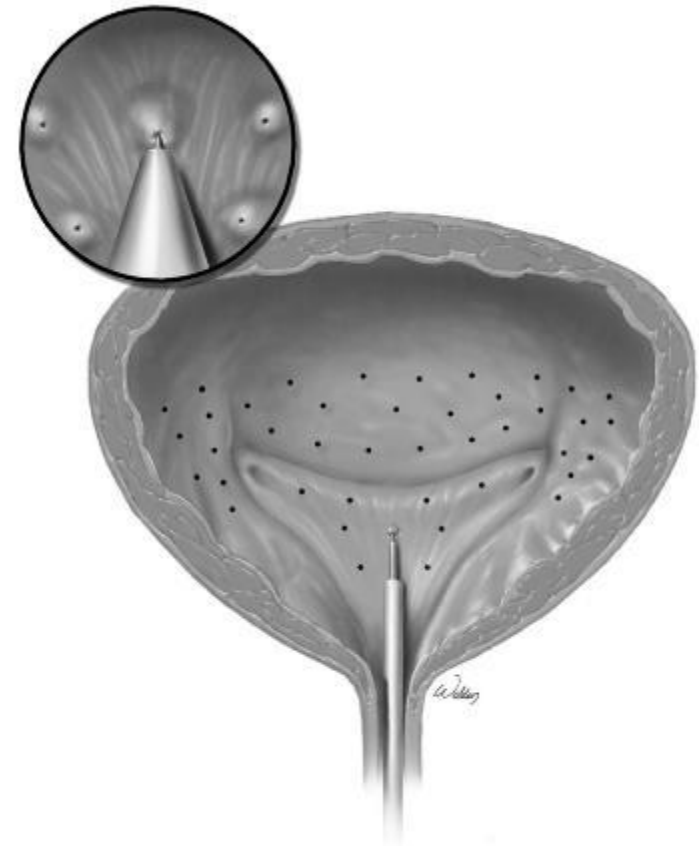
SITIOS DE INYECCION

- Sitios de inyección:
 - Piso vesical y trigono



SITIOS DE INYECCION

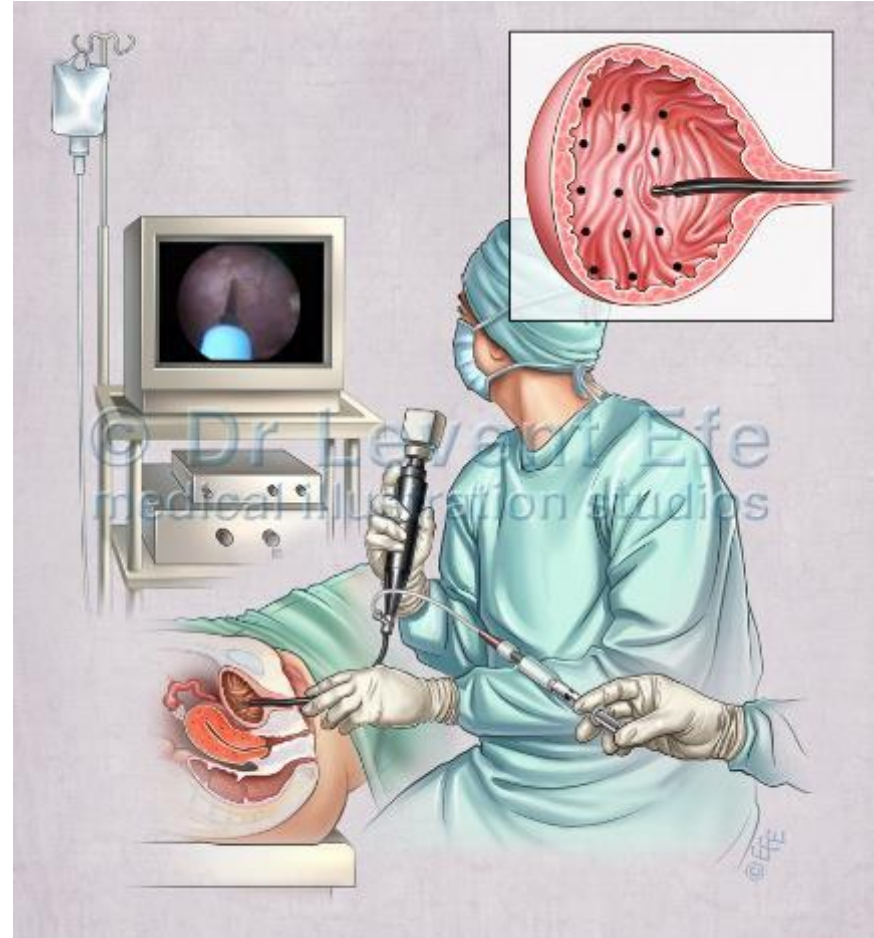
- Sitios de inyección:
 - En el Detrusor y trígono



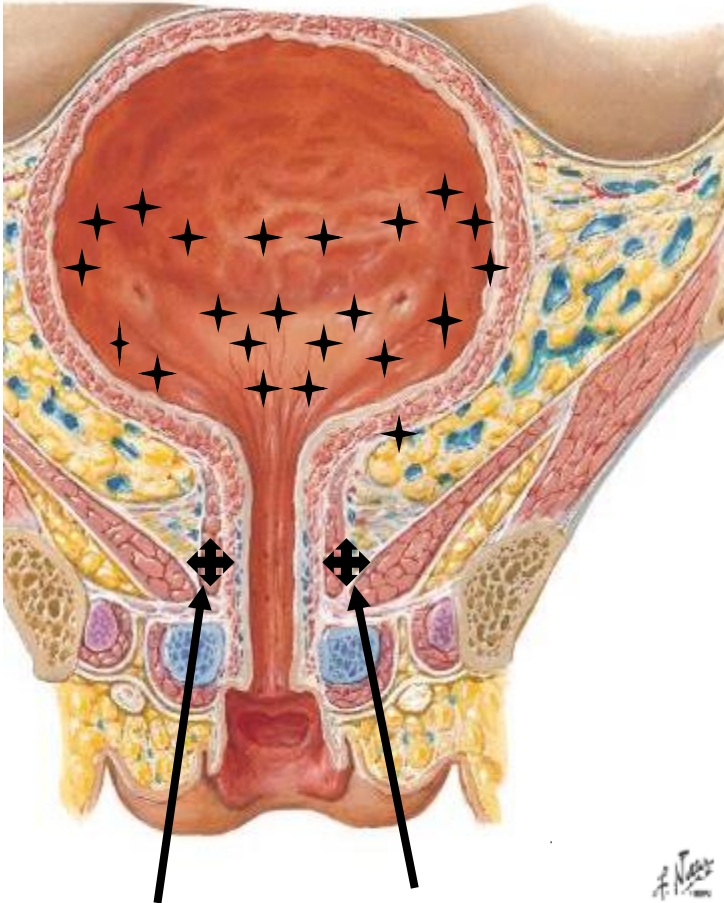
- En cada punto **se inyecta 1ml** Botox o 0,25 ml Dysport

TÉCNICA

- Cada jeringa es relevada, con la precaución de mantener la aguja en el músculo para evitar el reflujo del líquido intravesical a la cánula.



CISTITIS INTERSTICIAL



Técnica Quirúrgica:

- Dosis: 100 - 200 U
- Dilución:
 - **100 U/ 10 ml.**
- Sitio:
 - Trígono y piso vesical
 - Esfínter uretral
- Profundidad: Mucosa, Detrusor

SITIOS DE INYECCION

- Vigilancia Post- procedimiento:
 - Monitorizar las micciones del paciente
 - Hematuria
 - Orina residual en los siguientes 10 días
 - Antibióticos profilácticos por 10 días
- Vigilar resultados clínicos:
 - 7-14 días o más

¿¿¿ Aplicar o no aplicar
toxina Botulínica en
trígono, en el tratamiento
del detrusor hiperactivo
refractario ???.

Botulinum Toxin-A Injections Into Neurogenic Overactive Bladder—To Include or Exclude the Trigone? A Prospective, Randomized, Controlled Trial

Taha A. Abdel-Meguid*

From the Department of Urology, King Abdulaziz University Medical City, Jeddah, Saudi Arabia and Department of Urology, El-Minia University, El-Minia, Egypt

0022-5347/10/1846-2423/0

THE JOURNAL OF UROLOGY®

© 2010 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION EDUCATION AND RESEARCH, INC.

Vol. 184, 2423-2428, December 2010

Printed in U.S.A.

DOI:10.1016/j.juro.2010.08.028

www.jurology.com

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Platinum Priority – Female Urology – Incontinence
Editorial by Christopher R. Chapple on pp. 936–937 of this issue

Prospective Randomised Controlled Trial Comparing Trigone-Sparing versus Trigone-Including Intradetrusor Injection of AbobotulinumtoxinA for Refractory Idiopathic Detrusor Overactivity

Rustom P. Manecksha^{a,}, Ivor M. Cullen^a, Sarfraz Ahmad^a, Graeme McNeill^b, Robert Flynn^a,
Thomas E.D. McDermott^a, Ronald Grainger^a, John A. Thornhill^a*

^a Department of Urology, Adelaide & Meath Hospital, Dublin, Ireland; ^b Department of Radiology, Adelaide & Meath Hospital, Dublin, Ireland

Conclusiones

- La eficacia fue superior al incluir en lugar de excluir al trígono, de forma significativa, mejora la incontinencia, sequedad completa, volumen reflejo.
- Los acontecimientos adversos a la largo plazo de la inyección trigonal y la posibilidad de fibrosis trigonal permanecer sin ser aclarados.

Conclusiones

- Incluir al trígono en la aplicación de toxina botulínica aumenta la reducción de cuestionario de síntomas en su totalidad y en la subescala de síntomas de urgencia.
- Los parámetros de cistometría para ambas técnicas son comparables.
- La aplicación de toxina botulínica en el trígono no induce reflujo vesico ureteral a las 6 semanas post inyección.
- Se recomienda que el trígono sea incluido en todas las pacientes con detrusor hiperactivo idiopático refractario en tratamiento con inyecciones de toxina botulínica.



¡Otra sobredosis de Botox!

Gracias.