

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**“TERAPIAS INTRAVESICALES EN EL TRATAMIENTO DE URGENCIA
URINARIA”**

Por

Dr. Miguel Angel González Jasso

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

JULIO 2022

"TERAPIAS INTRAVESICALES EN EL TRATAMIENTO DE URGENCIA
URINARIA"

Aprobación de tesis:



Dr. Marcelo Jr. Luna Rivera
Director de la tesis



Dr. med. Abel Guzmán López
Jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Oscar Rubén Treviño Montemayor
Coordinador del área de investigación del departamento de Ginecología y
Obstetricia



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios, por siempre ser la guía principal en mi camino y por haberme bendecido hasta el día de hoy.

A mis padres, por el esfuerzo constante y el apoyo a mi persona, porque todo lo que he alcanzado es gracias a ellos, por el amor y los valores inculcados, por ser mi mejor ejemplo en la vida.

A mi hermana, por el amor y el apoyo demostrado, por ser un motor importante para mis decisiones y objetivos.

A mi novia, por estar en cada uno de los pasos y dificultades durante mi residencia, por el apoyo y la tolerancia, por el gran amor que pilar fundamental en este proceso.

A mis maestros, por haberme brindado las herramientas necesarias para mi desarrollo como especialista

A mis compañeros, por haber sido pieza fundamental en mi formación académica

En general, a todo el equipo que formó parte de este proyecto para que se realizara de manera exitosa.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
Resumen.....	9
Capítulo II	
Introducción.....	11
Capítulo III	
Hipótesis.....	22
Capítulo IV	
Objetivos.....	23
Capítulo V	
Justificación	24
Capítulo VI	
Material y métodos.....	25
Capítulo VII	
Resultados.....	31
Capítulo VIII	
Discusión.....	39
Capítulo IX	
Conclusión.....	42
Capítulo X	
Bibliografía.....	43
Capítulo XII	
Resumen autobiográfico.....	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Página
Características basales.....	32
Tabla 2	
Capacidad vesical.....	32
Tabla 3	
Cuestionarios de calidad de vida.....	34
Tabla 4	
Diario miccional.....	35
Tabla 5	
Costos.....	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Página
Capacidad vesical.....	33
Figura 2	
Cuestionarios de calidad de vida.....	35
Figura 3	
Frecuencia urinaria.....	36
Figura 4	
Nicturia.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

STUI. Síntomas urinarios del tracto urinario inferior

FU. Frecuencia urinaria

UU. Urgencia urinaria

IUE. Incontinencia urinaria de esfuerzo

IUU. Incontinencia urinaria de urgencia

HLA. Antígeno leucocitario humano

GAG. Glucosaminoglicanos

PPS. Pentosano Polisulfato de Sodio

DMSO. Dimetilsulfóxido

FDA. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Capítulo I

RESUMEN

Introducción. La urgencia urinaria es un síntoma común en la población femenina que tiene un gran impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen. Las técnicas diagnósticas y terapéuticas continúan revolucionando a través de los años sin tener aún el éxito que se espera para este padecimiento, con la llegada de la técnica de instilación intravesical de distintos fármacos se introdujo un nuevo método de tratamiento que parece tener resultados prometedores.

Objetivos. El objetivo del estudio es determinar si la aplicación intravesical de toxina botulínica, madecassol y sulfato de atropina en el tratamiento de urgencia urinaria es equiparable al DMSO (tratamiento aprobado por la FDA).

Material y métodos. Se revisaron las bases de datos de cuatro estudios piloto realizados en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en donde se evaluaron distintos fármacos (madecassol, toxina botulínica, sulfato de atropina y DMSO) administrados por vía intravesical en el tratamiento de urgencia urinaria, con el fin de determinar la eficacia y seguridad de cada uno de ellos, comparando aspectos demográficos, mejoría en la sintomatología, mejoría en la percepción de la calidad de vida, mejoría en las pruebas urodinámicas y los efectos adversos presentes.

Resultados. El grupo de toxina botulínica presentaba mayor proporción de pacientes con obesidad e hipertensión arterial, la cual fue estadísticamente significativa, para el resto de las variables demográficas no se reportaron

diferencias. El grupo de DMSO fue el que presentó un mayor aumento en la capacidad vesical un mes posterior al tratamiento, mientras que el grupo de toxina botulínica presentó mayor aumento en la capacidad vesical en comparación con el grupo de sulfato de atropina seis meses posteriores al tratamiento, ambos estadísticamente significativos. El grupo de toxina botulínica presentó una mayor disminución en la puntuación del cuestionario Potenziani QOL-HV 26 en comparación con el grupo de sulfato de atropina, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El grupo de toxina botulínica fue el que presentó una mayor disminución en la frecuencia urinaria un mes posterior al tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa, de igual manera, presentó una mayor disminución en la nicturia un mes posterior al tratamiento, pero esta última no fue estadísticamente significativa.

Conclusión. Las terapias intravesicales para el tratamiento de urgencia urinaria son una alternativa terapéutica eficaz y segura para las pacientes. Son necesarios estudios posteriores, sin embargo, el presente estudio puede sentar las bases necesarias para futuras investigaciones.

Capítulo II

INTRODUCCIÓN

La urgencia urinaria es un síntoma común en la población femenina que tiene un gran impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen. Constituye un problema de salud en el área de ginecología y es una causa de consulta frecuente en urología ginecológica. Las técnicas diagnósticas y terapéuticas continúan revolucionando a través de los años sin tener aún el éxito que se espera para este padecimiento, con la llegada de la técnica de instilación intravesical de distintos fármacos se introdujo un nuevo método de tratamiento que parece tener resultados prometedores.

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) incluyen: frecuencia urinaria (FU), nicturia, urgencia urinaria (UU), incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) e incontinencia urinaria de urgencia (IUU)¹. La presencia de urgencia urinaria es común dentro de la población general, siendo más frecuente en el sexo femenino², generalmente se asocia con una disminución de la salud física, mental y sexual, con un decremento en la productividad laboral y aislamiento social cuando el síntoma es severo. Algunas pacientes tienen la necesidad de orinar varias veces por hora, lo que tiene un efecto negativo en las actividades cotidianas y durante la conciliación del sueño por las noches^{3,4}.

La urgencia urinaria se define como la inconformidad referida por el paciente

secundario a un repentino e irresistible deseo de orinar que resulta difícil de diferir¹. Es más frecuente el síntoma de urgencia urinaria en personas mayores de 40 años y su prevalencia se incrementa con la edad, no se tienen datos de la prevalencia de este síntoma en la población mexicana, sin embargo, en la población de Estados Unidos se estima que aproximadamente el 35% de las mujeres lo presenta en menor o mayor medida². No existen factores de riesgo bien establecidos, sin embargo, se ha observado una mayor concordancia entre gemelos monocigotos en comparación con gemelos dicigotos, lo que pudiera sugerir la posibilidad de una susceptibilidad genética^{5,6}.

Son distintas las entidades clínicas que se presentan con urgencia urinaria como síntoma característico, las principales patologías asociadas son: vejiga hiperactiva, hiperactividad del detrusor, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, disinergia vesicoesfinteriana, entre otras; por lo tanto, es necesaria una adecuada historia clínica y exploración física para distinguir entre cada una de ellas. Las guías internacionales recomiendan además el uso de cuestionarios validados de calidad de vida y el llenado de un diario del funcionamiento vesical como material de apoyo para determinar la severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento⁴.

Las diferentes patologías asociadas con el síntoma de urgencia urinaria tienen un proceso fisiopatológico distinto, la vejiga hiperactiva se asocia con un aumento de la frecuencia urinaria y nicturia coexistente a la presencia de urgencia urinaria y la fisiopatología se explica por la presencia de contracciones involuntarias del

músculo detrusor durante la fase de llenado vesical, lo que reproduce la sintomatología de la paciente¹⁻⁷. En contraste, la vejiga neurogénica es el resultado de una afección neurológica central o periférica que condiciona cambios en el volumen y presión intravesical, puede presentarse con contracciones involuntarias (vejiga neurogénica espástica) o ausencia de éstas (vejiga neurogénica flácida)⁸⁻⁹. Los síntomas más frecuentes incluyen IUU por rebosamiento, polaquiuria y urgencia urinaria, el diagnóstico se basa en la presentación clínica, estudios de imagen, pruebas urodinámicas y cistoscopia. La evolución natural de la vejiga neurogénica conduce a un aumento de las presiones intravesicales que condiciona una uropatía obstructiva consecuente a una alteración en la coordinación entre el detrusor y el esfínter uretral externo, patología conocida como disinergia vesicoesfinteriana¹⁰.

La cistitis intersticial, es un síndrome caracterizado por la presencia de dolor pélvico moderado a severo y aumento en la frecuencia urinaria acompañada de urgencia urinaria¹¹, afecta tanto a hombres como mujeres, pero es más común en el sexo femenino. Es una patología altamente subdiagnosticada, por lo que resulta difícil conocer su prevalencia, sin embargo, se estima que es aproximadamente de 850 por cada 100, 000 mujeres^{12,13}. La Asociación Americana de Urología establece como criterio la duración mínima de 6 semanas con el cuadro clínico, en ausencia de infección u otra causa específica demostrable que pudiera presentar la sintomatología¹⁴. La severidad del cuadro clínico es muy variable, presentando incluso variaciones importantes durante el día en una misma persona, la historia natural de la enfermedad se caracteriza por un empeoramiento gradual de los

síntomas en un periodo de meses, sin embargo, en algunos casos se refiere con un inicio súbito de los síntomas^{11,14}. La mayoría de los pacientes no refieren un evento desencadenante, pero es probable la aparición de los síntomas posteriores a un evento específico, como infección urinaria, un procedimiento quirúrgico, traumatismo pélvico o el consumo de algunos alimentos (café, picante, cítricos, bebidas alcohólicas, etc.)¹⁵, además la sintomatología suele exacerbarse con la presencia de estrés excesivo, ejercicio extenuante, relaciones sexuales o durante la fase lútea del periodo menstrual^{16,17}. En algunos pacientes, el síndrome está asociado a la presencia de otras patologías de dolor crónico, como síndrome de intestino irritable, dismenorrea, endometriosis, vulvodinia, fibromialgia, y el empeoramiento de los síntomas de la cistitis intersticial, se encuentra generalmente asociado al empeoramiento de los síntomas de las otras patologías. La fisiopatología es poco conocida, en diversos estudios se han demostrado la presencia de anomalías en la pared y mucosa vesical, sin embargo, no está definido si estas anomalías son la causa de la sintomatología o son secundarias a un trastorno subyacente no reconocido que también explique la presencia del síndrome; existen estudios que han demostrado anomalías uroteliales en pacientes a los que se les ha realizado biopsia vesical, como alteración en la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA) clase I y II en el epitelio vesical, una menor expresión de condroitin sulfato y uroplaquina¹⁸, alteración en el perfil de citoqueratinas y en la integridad de la capa de glucosaminoglicanos (GAG), en algunos pacientes se ha observado un aumento en la expresión de receptores de IL-6 y P2X3 ATP, así como un aumento en la activación de NFκβ, proteínas involucradas en la respuesta inmune del

organismo¹⁹. La capa de GAG en la vejiga normalmente recubre la superficie urotelial y la hace impermeable a solutos, los defectos en esta capa permiten que algunos irritantes presentes en la orina penetren y generen irritación en el tejido nervioso y muscular, ocasionando daño tisular, dolor, e hipersensibilidad, proceso llevado a cabo por los mastocitos posterior al daño inicial^{20,21}.

El diagnóstico de estas entidades clínicas se basa en la historia natural de la enfermedad, en el interrogatorio y la examinación física de una manera adecuada, es necesario descartar otras patologías subyacentes que pudieran presentar la sintomatología, por lo que es imprescindible realizar exámenes complementarios como un examen general de orina completo que incluya cultivo, una cistoscopia en pacientes seleccionados y la realización de pruebas urodinámicas²². Al interrogatorio lo principal es evaluar los síntomas referidos por cada uno de los pacientes, valorar la duración y frecuencia miccional, la severidad de la urgencia miccional, la presencia o no de incontinencia urinaria, así como los hábitos propios de cada paciente como la cantidad de líquidos ingerida a lo largo del día²³. Es necesario valorar el impacto social de la patología y las implicaciones en la calidad de vida, interrogar sobre tratamientos y cirugías previas, identificar factores que pudieran estar asociados o que pudieran facilitar la aparición de los síntomas²⁴. A la exploración física es necesario descartar el prolapso de órganos pélvicos, la presencia de infección en el tracto urinario o la presencia de alguna masa pélvica que pudiera justificar el cuadro clínico²². Patologías como la cistitis intersticial están asociadas a lesiones que pueden ser observadas en la mucosa vesical por medio de cistoscopia, como son las glomerulaciones, áreas petequiales o lesiones

enrojecidas sangrantes conocidas como lesiones de Hunner, que se consideran patognomónicas de la enfermedad, aunque únicamente están presentes en el 10% de los pacientes con esta patología, aún no está claro si la presencia de estas lesiones representan un valor pronóstico de la enfermedad o de su respuesta a las diferentes terapéuticas empleadas pero se cree que su presencia se relaciona con una expresión severa de la enfermedad. Al examen histológico existen datos poco específicos y que no son necesarios para el diagnóstico o tratamiento, por lo que no se debe realizar de manera rutinaria²⁶.

La cistometría es una prueba urodinámica de gran utilidad en el caso de pacientes con urgencia urinaria, nos puede brindar información acerca de las alteraciones funcionales del aparato urinario y consecuentemente determinar la condición patológica subyacente. Consiste en la medida de la presión del músculo detrusor durante la fase de llenado vesical. La relación que existe entre el llenado vesical y la presión del detrusor se denomina complianza. Durante la fase de llenado vesical la presión del detrusor debe ser baja pero constante y se eleva discretamente al alcanzar la capacidad vesical máxima (200 a 450 cc), no deben existir contracciones involuntarias del músculo detrusor durante la prueba. La cistometría nos permite valorar la presencia de contracciones involuntarias del detrusor, la sensibilidad vesical, la presión durante la fase de llenado vesical, la complianza y la capacidad vesical total²².

El tratamiento de la urgencia urinaria no está bien definido, y dependerá de la causa específica de ésta, existen diferentes líneas terapéuticas sin tener la

evidencia suficiente de la eficacia de cada una de ellas. Al integrar un diagnóstico clínico se debe elegir el tratamiento de manera individualizada, en base a la sintomatología de la paciente, a la intensidad de los síntomas y a la afección en su calidad de vida²⁷.

La primera línea de tratamiento abarca la modificación en el estilo de vida de los pacientes, esta línea terapéutica debe ser parte integral del manejo en todos los casos independientemente si se requiere otro tipo de intervención o no, es importante el conocimiento del diario miccional por el binomio paciente-médico, el manejo individualizado de la ingestión de líquidos, las medidas dietéticas, ejercicios vesicales y de suelo pélvico y los hábitos específicos que el paciente debe evitar relacionados con la exacerbación de los síntomas. Se ha descrito mejoría en la sintomatología hasta en un 50% de los casos, sin embargo, estas medidas no han resultado completamente eficaces en la mayoría de los pacientes²⁸.

El objetivo de la farmacoterapia en el tratamiento de la urgencia urinaria es disminuir la sintomatología e incrementar la capacidad vesical. Los antimuscarínicos han sido por muchos años la línea terapéutica de elección para la urgencia y la incontinencia urinaria, el mecanismo de acción se basa en la inhibición de manera reversible y competitiva de los receptores muscarínicos en las terminales parasimpáticas post ganglionares, sin embargo, los efectos secundarios producidos por la inhibición de estos receptores localizados fuera de la vejiga limitan su uso^{29,30}. Existen cinco tipos de receptores muscarínicos, el

receptor M3 es el principal responsable de la contracción del músculo detrusor, motivo por el que se han implementado fármacos que buscan ser selectivos para este receptor tales como el succinato de sulfenacina, tolterodina, oxibutina y cloruro de Trospio, sin embargo, los efectos secundarios son comunes, principalmente la xerostomía, también de manera frecuente se observan mareo, náusea, estreñimiento y en menor medida disfunción cognitiva^{31,32}. Otra alternativa altamente eficaz dentro de la farmacoterapia es amitriptilina a dosis elevadas, sin embargo, los efectos secundarios no permiten su uso como tratamiento para esta patología³³. El Pentosano Polisulfato de Sodio (PPS) es el único medicamento oral aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el manejo de la cistitis intersticial, su mecanismo se basa en la reconstrucción de la capa de GAG, es un fármaco que también presenta efectos secundarios importantes por lo que un monitoreo estrecho del paciente es necesario^{28,34,35}. En pacientes que presentan alteraciones del sueño puede resultar benéfico el uso de antihistamínicos de primera generación por su efecto hipnótico y sedante³⁵, otros medicamentos orales incluyen cimetidina y sildenafil, sin embargo, no existe evidencia suficiente de la eficacia de estos tratamientos^{36,37}.

Actualmente la línea terapéutica de farmacoterapia administrada por vía intravesical está tomando mayor relevancia, esto debido a que la farmacoterapia oral no ha demostrado una eficacia completa y la presencia de efectos secundarios es importante, esta línea terapéutica se reserva para pacientes que han fracasado con las primeras opciones de tratamiento, los fármacos mayormente estudiados por vía intravesical incluyen sulfato de atropina,

dimetilsulfóxido (DMSO), toxina botulínica, PPS, ácido hialurónico, coindritin sulfato, entre otras^{38,39}. La reducción en la incidencia de los efectos sistémicos secundarios por la ruta intravesical ha permitido el uso de agentes tóxicos con mayor libertad, esto debido a que el urotelio forma una barrera eficaz que impide el paso de contenido de la orina hacia el torrente sanguíneo. De manera agregada la hidrodistensión vesical, resulta benéfica en algunos pacientes con presentación de cuadro clínico severo de la enfermedad^{40,41}.

El dimetilsulfóxido (DMSO), es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de esta patología por su efecto antiinflamatorio, analgésico de manera local y bloqueando la conducción nerviosa de las fibras C específicas para dolor, además tiene propiedades relajantes de músculo liso, e inhibición de los mastocitos, con una disminución de la sintomatología y restauración de la función normal de la vejiga de manera transitoria, el efecto adverso más frecuente es irritación o dolor vesical, principal motivo del abandono del tratamiento^{42,43}.

La toxina botulínica basa su beneficio terapéutico en la alta afinidad que tiene por las neuronas colinérgicas, actúa directamente en la membrana presináptica de los nervios colinérgicos, inhibiendo la liberación vesicular de acetilcolina, produciendo un bloqueo neuronal prolongado con pérdida de la contracción muscular, esta disminución de la contractilidad vesical lleva a un incremento del volumen total vesical. Estudios recientes sugieren un amplio rango de efectos neurológicos aferentes y eferentes, mediados por diversos receptores y neurotransmisores, dependiendo de la dosis, la toxina botulínica muestra inhibición sobre la

noradrenalina, dopamina y serotonina y GABA^{44,45}. Los efectos secundarios principales son náusea, vómito, xerostomía, diplopía, fotofobia, visión borrosa, disfonía, disartria, debilidad de músculos respiratorios y parálisis simétrica de las extremidades. Existen reportes de retención e incontinencia urinaria de novo con su uso^{46,47}.

El madecassol es un fármaco formulado a base de “centella asiática”, una planta de la familia de las *Apiaceae*, que contiene diversos constituyentes químicos como los triterpenos pentacíclicos, saponinas, flavonoides y algunos ácidos grasos que han demostrado algunas propiedades médicas como la cicatrizante, la reepitelización sobre piel y mucosas y capacidad venotónica, estas cualidades se deben principalmente a los compuestos triterpénicos, que estimulan la activación de los fibroblastos y la producción de colágeno I y III, además de la síntesis de componentes de la matriz extracelular y GAG, en especial el ácido hialurónico y coindritin sulfato. El uso de madecassol está indicado como regenerador tisular y estimulante de la cicatrización en úlceras varicosas, flebitis, escaras, fístulas, episiotomías, quemaduras, lesiones traumáticas o quirúrgicas, injertos y como tratamiento profiláctico de cicatrices queloides ⁴⁸⁻⁵¹.

El sulfato de atropina es un fármaco económico y de fácil disponibilidad, la aplicación intravesical ha demostrado incremento en la capacidad vesical sin los efectos secundarios observados por otros fármacos, sin embargo, este fármaco se encuentra únicamente estudiado en pacientes con lesión medular, se ha sugerido que podría ser útil en pacientes con urgencia urinaria por su aumento de la

capacidad vesical, su mecanismo de acción es bloquear los receptores muscarínicos en el músculo liso vesical y consecuentemente inhibir las contracciones del músculo detrusor, mecanismo que llevará a un incremento en el volumen total vesical^{52,53}.

Existen alternativas terapéuticas como la terapia física, la neuromodulación de los músculos del piso pélvico y algunas técnicas quirúrgicas poco estudiadas que se limitan a pacientes que han fracasado con el resto de las opciones de tratamiento existentes y que su calidad de vida se encuentra limitada de manera significativa, entre ellas se incluyen la derivación urinaria y la neuromodulación sacra, asociadas a una alta morbilidad de los pacientes que aceptan el tratamiento⁵³⁻⁵⁶.

Capítulo III

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo.

La aplicación intravesical de toxina botulínica, madecassol y sulfato de atropina en pacientes con urgencia urinaria es equiparable a otros manejos terapéuticos aprobados para esta patología (DMSO), resultando como alternativas terapéuticas benéficas y seguras para los pacientes.

Hipótesis nula.

La aplicación intravesical de toxina botulínica, madecassol y sulfato de atropina en pacientes con urgencia urinaria NO es equiparable a otros manejos terapéuticos aprobados para esta patología (DMSO), resultando como alternativas terapéuticas no benéficas y seguras para los pacientes.

Capítulo IV

OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar si la aplicación intravesical de toxina botulínica, madecassol y sulfato de atropina en el tratamiento de urgencia urinaria resulta equiparable a otros tratamientos aprobados para esta patología (DMSO), en cuanto a eficacia, efectividad, tiempo de acción, mejoría de la sintomatología, calidad de vida y cambios en la capacidad vesical por pruebas urodinámicas (previo y posterior al tratamiento), así como la conveniencia en el costo/beneficio del tratamiento.

Objetivos secundarios.

Valorar la eficacia, efectividad, tiempo de acción, mejoría en la sintomatología, mejoría en la calidad de vida, cambios urodinámicos, efectos adversos y conveniencia costo/beneficio de cada una de las distintas terapéuticas abordadas en el estudio.

Capítulo V

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existe un tratamiento completamente efectivo y seguro para pacientes con urgencia urinaria, la mayoría de las terapéuticas presentan mejoría parcial de la sintomatología y los fármacos a las dosis que han demostrado mejores resultados se han asociado a efectos adversos importantes que limitan su uso para esta patología. Existen diversos estudios que han buscado diferentes alternativas terapéuticas eficaces, de fácil disponibilidad, de bajo costo y cuyos efectos secundarios no sean una limitante, sin embargo, no se ha tenido éxito hasta la fecha. Existen diversos fármacos que no se encuentran establecidos actualmente como tratamiento para esta patología, sin embargo, existen estudios que han demostrado un aumento en la capacidad vesical total y en la disminución de los síntomas de tracto urinario inferior, además que son fármacos seguros para su utilización y han sentado las bases suficientes que sugieren que podrían resultar benéficos en pacientes con urgencia urinaria. En este estudio se busca establecer la eficacia de estos fármacos administrados por vía intravesical como una alternativa terapéutica para esta patología.

Capítulo VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Estudio observacional, retrospectivo, comparativo realizado a pacientes con urgencia urinaria en el área de consulta externa del servicio de ginecología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en Monterrey, Nuevo León.

Antecedente del estudio.

Previamente se realizaron cuatro estudios piloto longitudinales, prospectivos, comparativos que evaluaron la eficacia de distintos fármacos administrados por vía intravesical en pacientes con urgencia urinaria, todos ellos llevados a cabo en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en Monterrey, Nuevo León, en la consulta externa del servicio de ginecología.

El primer estudio se realizó en 2009 y evaluó la eficacia de sulfato de atropina en comparación con dimetilsulfóxido (DMSO), el segundo se realizó en 2012 y evaluó la eficacia de toxina botulínica de manera aislada, el tercer estudio se realizó en 2013 y evaluó la eficacia de sulfato de atropina en comparación con la toxina botulínica, y finalmente, el último estudio se realizó en 2017 y evaluó la eficacia del madecassol o centella asiática de manera aislada.

La administración del sulfato de atropina, madecassol y DMSO fue por vía intravesical mediante la instilación del fármaco disuelto en solución a través de una sonda Foley, mientras que la toxina botulínica fue inyectada en la pared

vesical por debajo del nivel de la mucosa, aplicada por vía transuretral mediante una aguja de cistoscopia, la administración de la toxina botulínica fue realizada en una única sesión, mientras que para el resto de los fármacos se aplicaron de manera semanal en un total de 10 sesiones.

Las dosis utilizadas fueron de 1 gramo de madecassol en 19 ml de solución salina al 0.9%, 6 mg de sulfato de atropina en 14 ml de solución salina al 0.9%, 25 ml de DMSO en 25 ml de solución salina al 0.9% (DMSO al 50%), y 500 unidades de toxina botulínica diluidas en 10 ml de solución fisiológica al 0.9% y aplicada en 18-20 sitios en el músculo detrusor respetando el área del trigono y de los orificios ureterales (0.5 ml por cada sitio).

En los cuatro estudios se llevó a cabo el llenado de un diario miccional, se aplicaron distintos cuestionarios de calidad de vida y se realizaron pruebas urodinámicas antes y después del tratamiento, con el fin de obtener información en cuanto a la mejoría de la sintomatología, la percepción de la calidad de vida de las pacientes y los cambios en la capacidad vesical total, esto valorado en distintas etapas del tratamiento para evaluar la eficacia a corto y mediano plazo, de igual forma se reportaron los efectos adversos presentados durante los cuatro estudios.

En el estudio piloto realizado en 2009 se reportó una mejoría en la sintomatología en cuanto a urgencia urinaria, frecuencia urinaria y nicturia tanto para las pacientes tratadas con DMSO como para las pacientes tratadas con sulfato de atropina, reportándose esta disminución como estadísticamente significativa para el síntoma de urgencia urinaria y nicturia, y no estadísticamente significativa para la disminución de la frecuencia urinaria, sin embargo, respecto a esta última

variable hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos posterior a un mes de finalizado el tratamiento, observándose una mayor disminución para el grupo de sulfato de atropina. Respecto al aumento de la capacidad vesical se observó un aumento estadísticamente significativo para ambos grupos, sin embargo, fue mayor el cambio observado para el grupo de sulfato de atropina, este cambio también estadísticamente significativo. Finalmente, ambos grupos presentaron mejoría en la percepción de la calidad de vida con una mejoría estadísticamente significativa a favor de las pacientes tratadas con sulfato de atropina.

En el estudio piloto realizado en 2012 se reportó una mejoría en la sintomatología en cuanto a urgencia urinaria, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria y nicturia en las pacientes tratadas con toxina botulínica, reportándose esta mejoría como estadísticamente significativa, de igual manera se reportaron mejoría en los parámetros urodinámicos y en la percepción de la calidad de vida, mostrando un aumento en la capacidad vesical total, así como una disminución en el puntaje del cuestionario de calidad de vida aplicado.

En el estudio piloto realizado en 2013 se reportó una mejoría en la variable de urgencia urinaria tanto para las pacientes tratadas con toxina botulínica como para las pacientes tratadas con sulfato de atropina, sin embargo, esta mejoría fue mayor para el grupo de toxina botulínica con significancia estadística. Respecto al aumento en la capacidad vesical total y a la mejoría en la percepción de la calidad de vida, también hubo mejoría estadísticamente significativa para ambos grupos, la mejoría fue mayor para el grupo de toxina botulínica, sin embargo, esta diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

En el estudio piloto realizado en 2017 se reportó una mejoría en la sintomatología en cuanto a urgencia urinaria, frecuencia urinaria y nicturia en las pacientes tratadas con centella asiática (madecassol), reportándose esta mejoría como estadísticamente significativa, de igual manera se reportó mejoría en la percepción de la calidad de vida, mostrando una disminución en el puntaje del cuestionario aplicado, mostrando significancia estadística.

En el presente estudio se busca comparar de manera conjunta la información de las cuatro bases de datos obtenidas y valorar la eficacia de cada uno de los tratamientos propuestos, así como determinar las ventajas y desventajas entre cada uno de ellos.

Criterios de selección.

Se incluyeron todos los pacientes participantes en los cuatro estudios piloto mencionados, obteniendo la información de éstos de las cuatro diferentes bases de datos utilizadas.

Se verificó que los cuatro estudios realizados previamente tuvieran los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

Pacientes mayores de 18 años en la consulta externa de ginecología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, que presentaran urgencia urinaria como motivo principal de consulta y que aceptaran formar parte del estudio, las pacientes tenían que contar con urocultivo negativo para descartar un proceso infeccioso subyacente y con consentimiento informado firmado previo al tratamiento.

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

Pacientes embarazadas, pacientes que presentaran una patología subyacente distinta al objetivo del estudio y que pudiera explicar la sintomatología, pacientes que refirieran hipersensibilidad a los fármacos utilizados en los distintos estudios, y pacientes con incapacidad física para adoptar la posición de litotomía que limitara la administración de los fármacos por vía intravesical.

Al contar con las bases de datos de los estudios piloto a analizar el tipo de muestreo fue no aleatorio, no probabilístico y a conveniencia del investigador.

Metodología.

Se revisaron las bases de datos obtenidas de los cuatro estudios pilotos y se unió la totalidad de la información para la creación de una nueva base de datos, se dividió la información en cuatro categorías distintas a analizar, de manera inicial se reportaron las variables correspondientes a las características basales y demográficas de las diferentes poblaciones en estudio, posteriormente los valores reportados para la capacidad vesical antes, un mes después del tratamiento, y seis meses posteriores al mismo, de igual manera se reportaron los valores reportados para los cuestionarios de calidad de vida para cada uno de los diferentes grupos y el cambio en la percepción de la misma un mes y seis meses posteriores al tratamiento, finalmente se reportaron las variables de frecuencia urinaria y nicturia obtenidas del diario miccional de cada paciente, también se registraron los eventos adversos reportados y los costos para cada una de las diferentes alternativas terapéuticas.

Análisis estadístico.

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar), previa valoración de la distribución de las variables por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se compararon variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrada de Pearson. Para las variables cuantitativas se compararán grupos por medio de la prueba de T-student para grupos independientes en el caso de comparaciones de dos grupos. Para la comparación de variables cuantitativas entre más de dos grupos, se utilizaron las pruebas de ANOVA.

Se consideró un valor de $P < 0.05$ y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 14.

Capítulo VII

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 20 pacientes en el grupo de madecassol, 23 pacientes en el grupo de toxina botulínica, 14 pacientes en el grupo de sulfato de atropina y 10 en el grupo de DMSO, para un total de 67 pacientes.

Las características basales demográficas no pudieron ser recolectadas para el grupo de DMSO, por lo que únicamente se compararon los grupos de madecassol, toxina botulínica y sulfato de atropina para esta categoría.

La edad promedio fue de 55.8 años, 52.3 años y 52.5 años para cada uno de los tres grupos comparados respectivamente, sin presentar diferencia estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes con obesidad fue mayor (73.9%) en el grupo de toxina botulínica, en comparación con el 55% de pacientes para el grupo de madecassol y 14.3% para el grupo de sulfato de atropina, esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0.002$). Para el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial también el grupo de toxina botulínica fue el que presentó mayor proporción con un 30.4% de las pacientes, en comparación con el 7.1% de las pacientes en el grupo de sulfato de atropina, para el grupo de madecassol ninguna paciente presentó hipertensión arterial, esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0.003$). Para las variables de antecedente de histerectomía vaginal o abdominal, Diabetes Mellitus, tabaquismo y alcoholismo, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. El resto de las características basales se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales

Variable	Madecassol (n=20)	Toxina botulínica (n=23)	Sulfato de atropina (n=14)	Valor de p
Edad años, Media (DE)	55.8 (15.6)	52.3 (14.5)	52.5 (12.5)	0.21
Obesidad, N (%)	11 (55)	17 (73.9)	2 (14.3)	0.002*
Histerectomía vaginal, N (%)	6 (30)	3 (13)	1 (7.1)	0.17
Histerectomía abdominal, N (%)	4 (20)	7 (30.4)	1 (7.1)	0.24
Hipertensión, N (%)	0 (0)	7 (30.4)	7 (50)	0.003*
Diabetes Mellitus, N (%)	4 (20)	4 (17.4)	1 (7.1)	0.58
Tabaquismo, N (%)	1 (5)	4 (17.4)	1 (7.1)	0.37
Alcoholismo, N (%)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0.15

DE: Desviación estándar

* estadísticamente significativo

Respecto a los valores de la capacidad vesical total basal y posterior al tratamiento para cada uno de los grupos y la comparación entre ellos en cuanto al cambio en la capacidad vesical total, se resumen en la tabla 2.

Para los grupos de madecassol y DMSO se reportaron valores de la capacidad vesical antes del tratamiento y 1 mes posterior al tratamiento, para los grupos de toxina botulínica y sulfato de atropina se reportaron valores de la capacidad vesical antes del tratamiento, 1 mes posterior al tratamiento y 6 meses posteriores al tratamiento, por lo que la comparación a los 6 meses únicamente se pudo realizar entre estos dos últimos grupos.

Tabla 2. Capacidad vesical

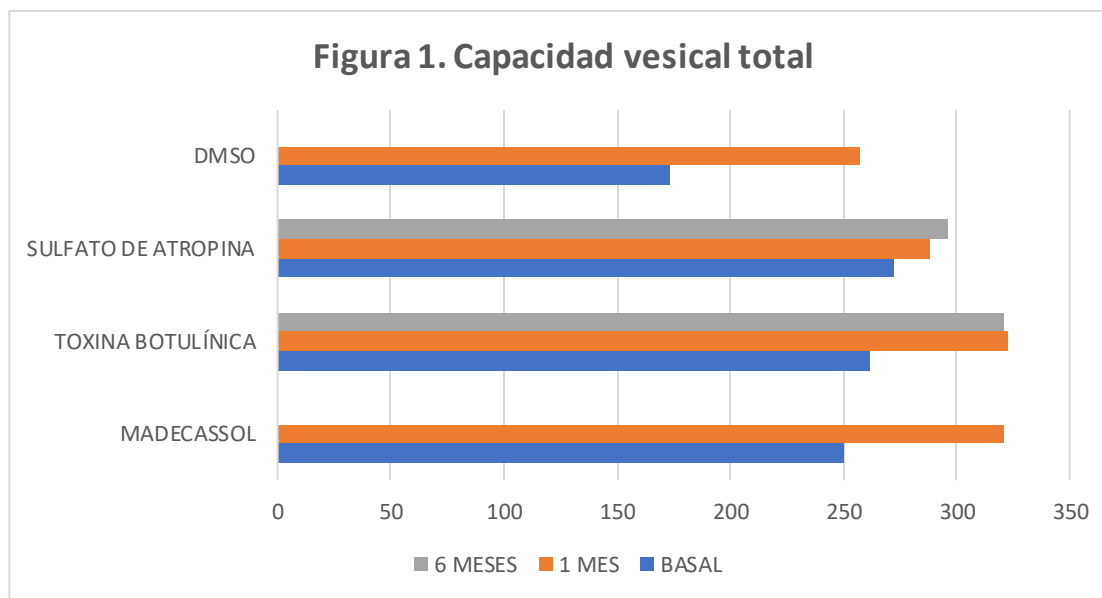
Variable	Madecassol (n=20)	Toxina botulínica (n=23)	Sulfato de atropina (n=14)	DMSO (n=10)	Valor de p
Basal ml, Media (DE)	250 (70.5)	261.7 (65.3)	272.5 (60.6)	173	
1 mes ml, Media (DE)	321 (54.4)	322.7 (34.7)	288 (33.9)	257	
Cambio 1 mes ml, Media (DE)	70.8 (51.9)	61 (67.1)	15.5 (30)	84	0.041*
6 meses ml, Media (DE)	N/A	320.7 (28.6)	296 (14.4)	N/A	
Cambio 6 meses ml, Media (DE)	N/A	59 (75.4)	23.5 (51.7)	N/A	0.032*

DE: Desviación estándar, DMSO: Dimetilsulfóxido

* estadísticamente significativo

En la figura 1 se puede observar que el grupo de DMSO es el que presentaba la capacidad vesical menor al inicio del tratamiento con 173 ml, en comparación con 250, 261.7 y 272.5 ml para los grupos de madecassol, toxina botulínica y sulfato de atropina respectivamente, sin embargo, al mes posterior al tratamiento el grupo que presentó el mayor cambio en la capacidad vesical fue el grupo de DMSO con 84 ml, en comparación con 70.8, 61 y 15.5 ml para los grupos de madecassol, toxina botulínica y sulfato de atropina respectivamente, con un valor de p de 0.041 que resultó estadísticamente significativo.

A los 6 meses posteriores al tratamiento se puede observar que el mayor cambio en la capacidad vesical se presentó en el grupo de toxina botulínica con 59 ml en comparación con 23.5 ml en el grupo de sulfato de atropina, con un valor de p de 0.032 que resultó estadísticamente significativo.



Para la variable de calidad de vida únicamente pudimos comparar los grupos de toxina botulínica y sulfato de atropina ya que fueron los grupos en los que se

emplearon los mismos cuestionarios para su evaluación, se aplicó el cuestionario Pontenziani- QOL-HV 26, a diferencia de los grupos de madecassol y DMSO en donde se aplicaron los cuestionarios OAB-q y cuestionarios ICSI/ICPI respectivamente.

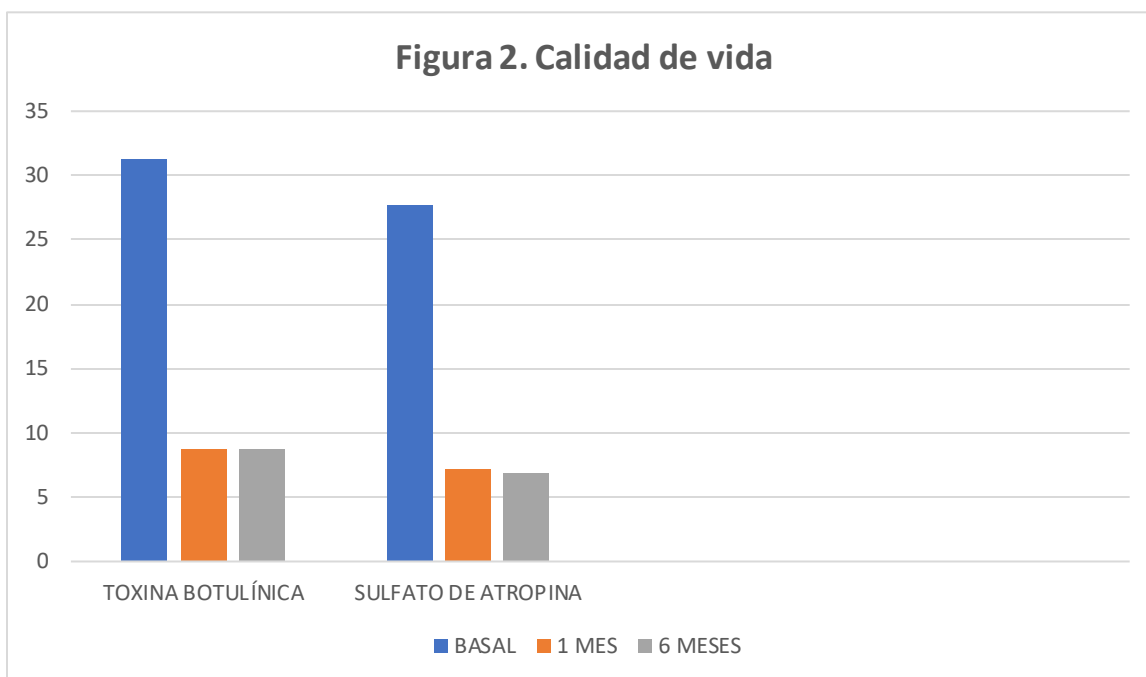
Respecto a los valores obtenidos en los cuestionarios de calidad de vida para los grupos de toxina botulínica y sulfato de atropina antes y después del tratamiento, así como el cambio en cuanto a la percepción de ésta se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Cuestionarios de Calidad de vida

Variable	Toxina botulínica (n=23)	Sulfato de atropina (n=14)	Valor de p
Potenziani QOL-HV 26 Basal, Media (DE)	31.3 (6.6)	27.7 (5.7)	
Potenziani QOL-HV 26 1 mes, Media (DE)	8.8 (5.8)	7.2 (4.2)	
Potenziani QOL-HV 26 cambio 1 mes, Media (DE)	-22.4 (8)	-20.5 (7.5)	0.12
Potenziani QOL-HV 26 6 meses, Media (DE)	8.7 (5.3)	6.8 (4)	
Potenziani QOL-HV 26 cambio 6 meses, Media (DE)	-22.5 (7.4)	-20.9 (7.1)	0.23
DE: Desviación estándar			

En la figura 2 se puede observar que ambos grupos redujeron de manera significativa y similar los puntajes en los cuestionarios aplicados, lo que clínicamente traduce una mejoría en la sintomatología y en la percepción de la calidad de vida de las pacientes. Al primer mes posterior al tratamiento hubo una mayor disminución en la puntuación para el grupo de toxina botulínica con un valor de -22.4 en comparación con el valor de -20.5 reportado para el grupo de sulfato de atropina, con un valor de p de 0.12 lo que resulto no estadísticamente significativa. De igual manera, la diferencia en la puntuación se mantuvo a los 6 meses posterior al tratamiento, con un valor de -22.5 para el grupo de toxina botulínica en comparación con el valor de -20.9 para el grupo de sulfato de

atropina, con un valor de p de 0.23 lo que tampoco resulto estadísticamente significativa.



Respecto a la información obtenida del diario miccional de cada una de las pacientes, se pudieron comparar dos variables, la frecuencia urinaria y la nicturia al inicio del tratamiento y 1 mes posterior al tratamiento, así como el cambio de las variables respecto de su valor inicial, los valores se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Diario miccional (frecuencia urinaria y nicturia)

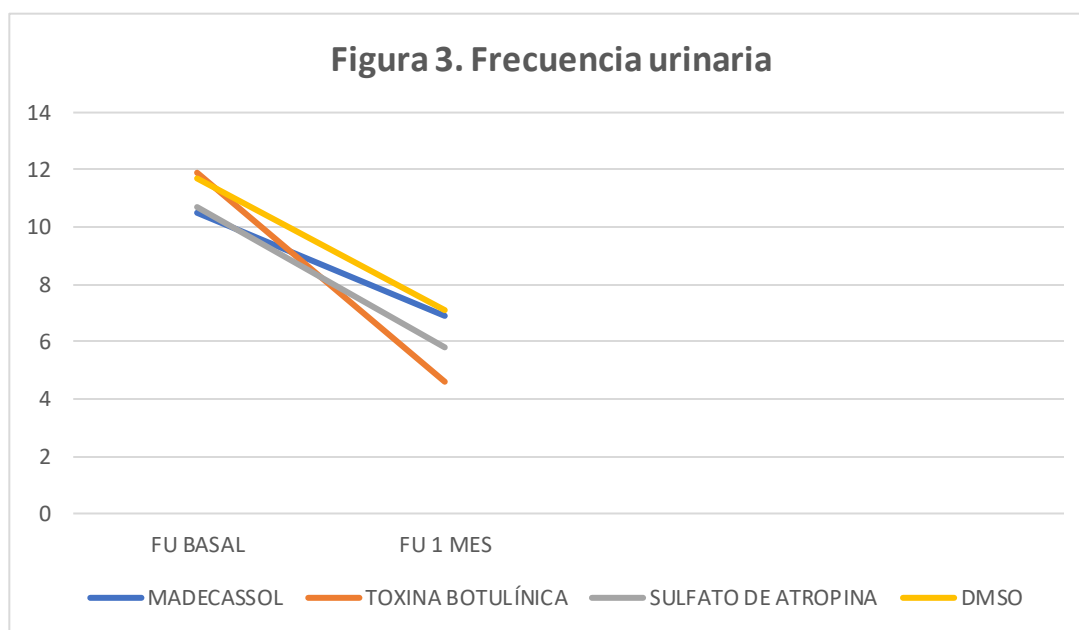
Variable	Madecassol (n=20)	Toxina botulínica (n=23)	Sulfato de atropina (n=14)	DMSO (n=10)	Valor de p
FU basal, Media (DE)	10.5 (3)	11.9 (2.7)	10.7	11.7	
FU 1 mes, Media (DE)	6.9 (1.8)	4.6 (1.3)	5.8	7.1	
FU cambio 1 mes, Media (DE)	-3.7 (2.6)	-7.3 (2.2)	-4.9	-4.6	0.03*
Nicturia basal, Media (DE)	2.9	4.8 (2.2)	4.1	3.9	
Nicturia 1 mes, Media (DE)	1.4	1 (1.05)	0.7	1.3	
Nicturia cambio 1 mes, Media (DE)	-1.6 (1)	-3.8 (2.7)	-3.4	-2.6	0.12

DE: Desviación estándar, DMSO: Dimetilsulfóxido, FU: Frecuencia urinaria

* estadísticamente significativo

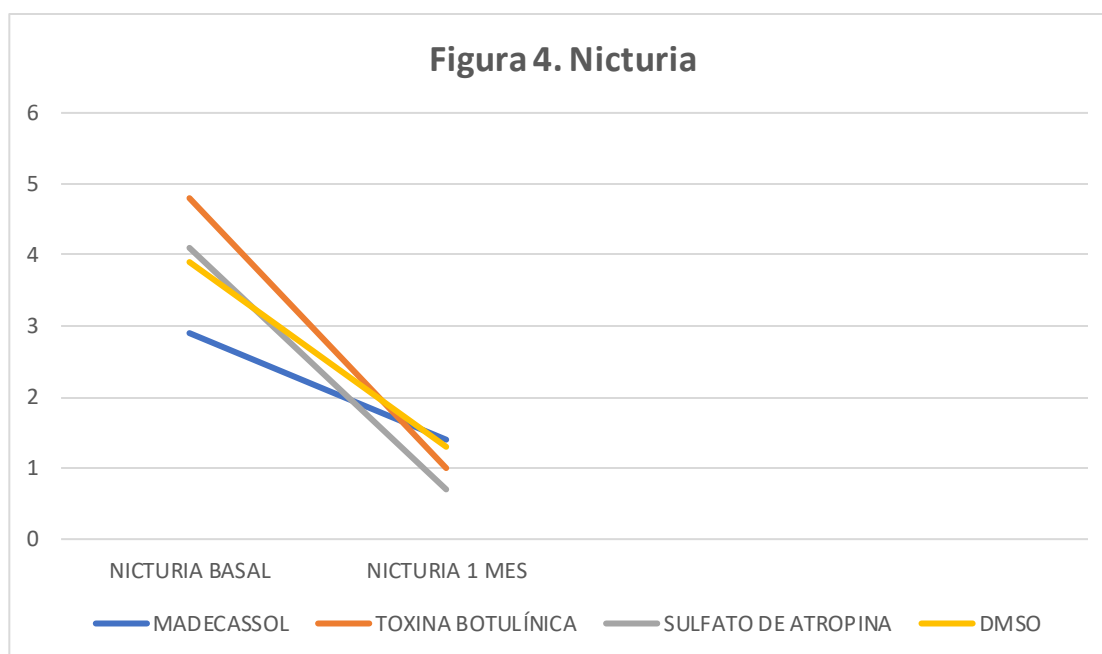
En la figura 3 se puede observar que el grupo con mayor frecuencia urinaria previo al tratamiento era el de toxina botulínica con un promedio de 11.9 veces por día, en comparación con 10.5, 10.7 y 11.7 para los grupos de madecassol, sulfato de atropina y DMSO respectivamente.

El mayor cambio observado en la frecuencia urinaria un mes posterior al tratamiento fue para el grupo de toxina botulínica con un valor de -7.3 veces en promedio, y el grupo que presento el menor cambio fue el de madecassol con un valor de -3.7 veces en promedio, los valores de los grupos de sulfato de atropina y DMSO presentaron valores de -4.9 y -4.6 veces respectivamente, con un valor de p de 0.03 lo que resulto estadísticamente significativo.



En la figura 4 se puede observar que el grupo con mayor valor para nicturia previo al tratamiento era el de toxina botulínica con 4.8 veces en promedio, en comparación con 2.9, 4.1 y 3.9 veces para los grupos de madecassol, sulfato de atropina y DMSO respectivamente. El mayor cambio observado en la nicturia un

mes posterior al tratamiento fue para el grupo de toxina botulínica con un valor de -3.8 veces en promedio, y el grupo que presentó el menor cambio fue el de madecassol con un valor de -1.6 veces en promedio, los valores de los grupos de sulfato de atropina y DMSO presentaron valores de -3.4 y -2.6 veces respectivamente, con un valor de p de 0.12 que resultó no estadísticamente significativo.



Se reportaron seis eventos adversos durante los estudios realizados previamente, estas pacientes fueron excluidas del análisis final y no se tomaron en cuenta para la base de datos del presente estudio, en el grupo de madecassol no hubo eventos adversos reportados, en el grupo de toxina botulínica, dos pacientes presentaron hematuria y una paciente presentó retención urinaria posterior a la aplicación del fármaco, en el grupo de sulfato de atropina, una paciente presentó retención urinaria posterior a la aplicación del fármaco, y para el grupo de DMSO dos pacientes presentaron dolor vesical posterior a la aplicación del fármaco, las

seis pacientes fueron tratadas posterior a los efectos adversos presentados y fueron egresadas sin mayores complicaciones.

El desglose de los costos aproximados para cada tratamiento se resume en la tabla 5, observamos que el tratamiento con mayor costo es el de toxina botulínica con una diferencia significativa, con un valor aproximado de \$16,800.00 pesos; los tratamientos de menor costo fueron los de madecassol y sulfato de atropina con valores aproximados de \$1,360.00 y \$1,420.00 pesos respectivamente.

Tabla 5. Costos.

Madecassol	Toxina botulínica	Sulfato de atropina	DMSO
10 gramos de madecassol \$300.00	500 u de toxina botulínica \$6,000.00	60 mg de sulfato de atropina \$360.00	250 ml DMSO \$2,500.00
20 guantes de látex \$60.00	Aguja de inyección cistoscópica Williams \$800.00	20 guantes de látex \$60.00	20 guantes de látex \$60.00
10 sondas Foley 14 fr \$350.00		10 sondas Foley 14 fr \$350.00	10 sondas Foley 14 fr \$350.00
10 paquetes de gasas \$100.00		10 paquetes de gasas \$100.00	10 paquetes de gasas \$100.00
1 frasco Isodine espuma \$200.00	Equipo de quirófano y anestesia \$10,000.00	1 frasco Isodine espuma \$200.00	1 frasco Isodine espuma \$200.00
10 jeringas de 20 ml \$150.00		10 jeringas de 20 ml \$150.00	10 jeringas de 20 ml \$150.00
10 solución salino 0.9% 50 ml \$200.00		10 solución salino 0.9% 50 ml \$200.00	10 solución salino 0.9% 50 ml \$200.00
Costo total \$1,360.00	Costo total \$16,800.00	Costo total \$1,420.00	Costo total \$3,560.00

Capítulo VIII

DISCUSIÓN

En el presente estudio se buscó comparar la eficacia a corto y mediano plazo, así como la seguridad y costos de cuatro diferentes fármacos aplicados por vía intravesical en el tratamiento de pacientes con urgencia urinaria. De manera inicial observamos que el número de pacientes tratados en cada uno de los grupos era desigual, lo que pudiera suponer una limitación de manera parcial en los resultados obtenidos. En cuanto a las características basales y demográficas de la población en estudio pudimos observar una diferencia estadísticamente significativa para las variables de obesidad e hipertensión, que resultó en un porcentaje mayor para el grupo tratado con toxina botulínica, se requerirían estudios posteriores con una mayor población y grupos control para determinar si estos factores influyen de manera positiva o negativa en el tratamiento.

Al analizar los cambios urodinámicos presentados en los distintos grupos, observamos que el valor de la capacidad vesical total posterior al tratamiento fue menor en el grupo de DMSO, esto atribuido a que el valor de la capacidad vesical total previo al tratamiento también era menor para este grupo, por lo que la variable que decidimos comparar para fines del análisis fue el cambio presentado entre el valor inicial y el valor final de la capacidad vesical total. El grupo que presentó un mayor aumento para esta variable un mes posterior al tratamiento fue el grupo tratado con DMSO, y el grupo que presentó el menor aumento fue el grupo tratado con sulfato de atropina; a pesar de que a los seis meses posteriores

al tratamiento este aumento parecía continuar para el grupo de sulfato de atropina, la diferencia con respecto a los otros fármacos fue estadísticamente significativa tanto al mes como a los seis meses, lo que se interpretó como una menor eficacia para esta variable.

Al analizar el cambio en la percepción de la calidad de vida de las pacientes, tanto el grupo tratado con toxina botulínica como el grupo tratado con sulfato de atropina presentaron mejoría estadísticamente significativa, a pesar de que la disminución en el puntaje fue mayor para el grupo de toxina botulínica tanto al mes como a los seis meses, lo que podría interpretarse como una mayor eficacia, la diferencia entre ambos grupos fue muy pequeña en ambas mediciones y no fue estadísticamente significativa, por lo que no hubo diferencias entre ambos fármacos con respecto a la eficacia para la mejoría en la calidad de vida.

Al analizar la información obtenida del diario miccional de cada paciente, observamos que el fármaco con mayor eficacia para disminuir la frecuencia urinaria un mes posterior al tratamiento fue la toxina botulínica, y el fármaco con menor eficacia fue el madecassol, mostrando una diferencia estadísticamente significativa. Esta misma tendencia se observó al analizar la variable de nicturia, que presentó una mayor disminución en el grupo tratado con toxina botulínica y una menor disminución en el grupo tratado con madecassol, sin embargo, la diferencia en la disminución de esta variable no fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la seguridad de los distintos fármacos, menos del 10% de los pacientes incluidos de manera inicial en el estudio presentaron algún efecto adverso, las complicaciones presentadas fueron menores y se resolvieron en su totalidad, sin presentar daños irreversibles a las pacientes, a pesar de que el

porcentaje de eventos adversos se puede considerar elevado, nos enfrentamos a una patología en la cuál las terapias actualmente aprobadas y utilizadas son altamente limitadas por sus efectos colaterales sistémicos, por lo que las terapias alternativas por vía intravesical parecieran tener ventaja en este rubro. El fármaco más seguro de los que se analizaron en el presente estudio fue el madecassol que no presentó ningún evento adverso, el fármaco con mayor número de complicaciones fue el de toxina botulínica con tres eventos adversos reportados, seguido por el DMSO y sulfato de atropina, con dos y un evento adverso reportado respectivamente, sin embargo, el grupo tratado con toxina botulínica presentaba mayor número de pacientes específicamente comparado con los grupos de sulfato de atropina y DMSO, por lo que el número reportado de eventos adversos para este grupo podría no ser representativo en su totalidad.

Finalmente, al comparar los costos de cada una de las terapias evaluadas, observamos que los tratamientos más económicos corresponden al madecassol y sulfato de atropina, y el tratamiento más oneroso fue para la toxina botulínica que representó un costo de aproximadamente diez veces mayor.

De manera general podemos observar que el fármaco con mayor eficacia en los parámetros evaluados es la toxina botulínica, sin embargo, también es el fármaco que representó el mayor costo económico para las pacientes y el que más eventos adversos presentó en su utilización.

Uno de los objetivos secundarios de este estudio era buscar un tratamiento que resultara eficaz, seguro y económico para las pacientes con urgencia urinaria, el tratamiento intravesical con madecassol y sulfato de atropina parecen ser buenas alternativas terapéuticas que muestran una mejoría clínica estadísticamente

significativa en comparación con los parámetros evaluados previos al tratamiento, y a pesar de no alcanzar la misma eficacia que el DMSO en cuanto al cambio en la capacidad vesical o la eficacia de la toxina botulínica en cuanto a la percepción de la calidad de vida y la disminución de la frecuencia urinaria y nicturia, si muestran una adecuada eficacia, adecuada seguridad para las pacientes y a un bajo costo económico.

La principal limitación de nuestro estudio fue la heterogeneidad en la información obtenida para las variables de interés en los diversos grupos, ya que esto limitó de manera parcial las variables que pudimos comparar entre los distintos fármacos.

La principal ventaja de nuestro estudio es la poca información que existe en la literatura acerca de las terapias intravesicales como alternativa terapéutica para el tratamiento de la urgencia urinaria, y este estudio puede sentar las bases necesarias para una nueva investigación en el campo.

Capítulo IX

CONCLUSIÓN

Las terapias intravesicales para el tratamiento de urgencia urinaria en la población femenina parecen ser una buena alternativa en comparación con las terapias utilizadas actualmente.

La administración intravesical de madecassol, toxina botulínica, sulfato de atropina y DMSO muestran adecuada eficacia terapéutica para pacientes con urgencia urinaria, mostrando mejoría clínica en pruebas urodinámicas, sintomatología y en la percepción de la calidad de vida de las pacientes.

Las terapias intravesicales con madecassol y sulfato de atropina parecen ser alternativas terapéuticas eficaces, seguras y de bajo costo, que pudieran considerarse en poblaciones de bajos recursos económicos.

Son necesarios estudios aleatorizados posteriores con un número de población mayor y un seguimiento a largo plazo para poder reafirmar lo observado en el presente estudio, sin embargo, esto puede sentar las bases necesarias para futuras investigaciones.

Capítulo X

BIBLIOGRAFÍAS

1. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society, 2003. *Urology* 61 (1), 2003.
2. Coyne, K.S., 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, *Journal Compilation*, 2009. *BJU International*, 2009.
3. Sutcliffe, S., et al. The Spectrum of Bladder Health: The Relationship Between Lower Urinary Tract Symptoms and Interference with Activities, 2019. *Journal Of Women's Health* 28 (6), 2019.
4. Riyadh T. Al Mousa, Nader Al Dossary & Hashim Hashim. The role of urodynamics in females with lower urinary tract symptoms, 2019. *Arab Journal of Urology*, 17:1, 2-9, 2019.
5. Warren, J. W., et al. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs, 2001. *Urology* 57, 22-25, 2001.
6. Tunitsky, E., et al. Bladder Pain Syndrome/ Interstitial cystitis in twin sisters, 2012. *The Journal of Urology*, 187, 148-152, 2012.
7. Gormley, E. Ann. Diagnosis and treatment of Overactive Bladder (Non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline amendment, 2015. *The Journal of Urology*, 193, 1-9, 2015.

8. Greenfield, S. P., et al. Editorial: The overactive bladder in childhood, 2000. The Journal of Urology, 163, 578-579, 2000.
9. Bauer, S. B., et al. Special considerations of the overactive bladder in children, 2002. Urology 60 (Supplement 5A), 2002.
10. Feldman, A. S., et al. Diagnosis and management of dysfunctional voiding, 2006. Current opinion in pediatrics, 18, 139-147, 2006.
11. Nickel, J. Curtis. Interstitial Cystitis: Characterization and Management of an Enigmatic Urologic Syndrome, 2002. Reviews in Urology, 4 (3), 2002.
12. Konkle, K. S., et al. Comparison of an interstitial cystitis/ bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND interstitial cystitis Epidemiology study, 2012. The Journal of Urology, 187, 508-512, 2012.
13. Berry, S. H., et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis among adult females in the United States, 2011. The Journal of Urology, 186, 540-544, 2011.
14. Hanno, P. M., et al. AUA Guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/ bladder pain syndrome, 2011. The Journal of Urology, 185, 2162-2170, 2011.
15. Friedlander, J. I., et al. Diet and its role in interstitial cystitis/ bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions, 2012. BJU International, 109, 1584-1591, 2012.
16. Rothrock, N. E., et al. Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model, 2001. Urology, 57 (3), 2001.

17. Powell-Boone, T., et al. Menstrual cycle affects bladder pain sensation in subjects with interstitial cystitis, 2005. *The Journal of Urology*, 174, 1832-1836, 2005.
18. Hurst, R. E., et al. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder furoepithelium in interstitial cystitis, 1996. *Urology*, 48 (5), 1996.
19. Hurst, R. E., et al. Bladder defense molecules, urothelial differentiation, urinary biomarkers, and interstitial cystitis, 2007. *Urology* 69, 17-23, 2007.
20. Theoharis, C., et al. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence, 2001. *Urology* 57, 47-55, 2001.
21. Grannum, R. S., et al. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis, 2007. *Urology* 69, 34-40, 2007.
22. Hanno, P. M., et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis / bladder pain syndrome, 2011. *The Journal of Urology*, 185, 2162-2170, 2011.
23. Ouslander, J. G., et al. Management of overactive bladder, 2004. *NEJM*, 350 (8), 786-799, 2004.
24. Erdem, N., et al. Management of overactive bladder and urge urinary incontinence in the elderly patient, 2006. *The American Journal of Medicine*, 119 (3A), 29-36, 2004.
25. Tomaszewski, J. E., et al. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study, 2001. *Urology*, 57, 67-81, 2001.
26. Ottem, D. P., et al. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis, 2005. *Urology*, 66 (3), 494–499, 2005.

27. Pazini, C., et al. Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review, 2015. The International Urogynecological Association, 2015.
28. Whitmore, K. E., et al. Complementary and alternative therapies as treatment approaches for interstitial cystitis, 2002. *Urology*, 4 (supplement 1), 28-35, 2002.
29. Dwyer, P. L., et al. Evaluation and diagnosis of the overactive bladder, 2002. *Clinical obstetrics and gynecology*, 45 (1), 193-204, 2002.
30. Anderson, R., et al. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence, 1999. *The Journal of Urology*, 161 (6), 1809-1812, 1999.
31. Pak, R. W., et al. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties, 2003. *Current Urology Reports*, 4, 436-440, 2003.
32. Fitzgerald, M. P. Randomized multicenter clinical trial of miofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/ painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness, 2012. *The Journal of Urology*, 187, 2113-2118, 2012.
33. Foster, H. E., et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/ painful bladder syndrome, 2010. *The Journal of Urology*, 183, 1853-1858, 2010.
34. Sairanen, J., et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study, 2005. *The Journal of Urology*, 174, 2235-2238, 2005.
35. Sant, G. R., et al. A pilot clinical trial of oral pentosan and polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis, 2003. *The Journal of Urology*, 170, 810-815, 2003.

36. Thilagarajah, R. R., et al. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double blind placebo controlled trial, 2001. *BJU International*, 87, 207-212, 2001.
37. Chen, H., et al. Efficacy of daily low-dose sildenafil for treating interstitial cystitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial-treatment of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome with low-dose, 2014. *Urology*, 1-6, 2014.
38. Davis, E. L., et al. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial, 2008. *The Journal of Urology*, 179, 177-185, 2008.
39. Daha, L. K., et al. Effect of intravesical glycosaminoglycan substitution therapy on bladder pain syndrome/ interstitial cystitis, bladder capacity and potassium sensitivity, 2008. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 42, 369-372, 2008.
40. Tyagi, P., et al. Local drug delivery to bladder using technology innovations, 2006. *Urology Clinics of North America*, 33, 519-530, 2006.
41. Olson, L. E., et al, A systematic review of the literature on cystodistension in bladder pain syndrome, 2017. *International Urogynecologic Journal*, 1-7, 2017.
42. Santos, N. C., et al. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, celular, and molecular aspects, 2003. *Biochemical Pharmacology*, 65, 1035-1041, 2003.
43. Perez-Marrero, R., et al. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis, 1988. *The Journal of Urology*, 140, 136-139, 1988.

44. Hann-Chorng, K., et al. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/ painful bladder syndrome, 2009. Journal Compilation, 104, 657-661, 2009.
45. Hann-Chorng, K., et al. 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, 2016. Neurology and Urodynamics, 35 (5), 609-614, 2016.
46. Pinto, R., et al. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin A in refractory bladder pain syndrome/ interstitial cystitis, 2013. The Journal of Urology, 189, 548-553, 2013.
47. Saito, M., et al. Urodynamic effects and safety of modified intravesical oxybutynin chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: 3 years experience, 2004. International Journal of Urology, 11, 592-596, 2004.
48. M. José Alonso. Centella asiática. Una planta con historia e interesantes propiedades. Offarm: farmacia y sociedad, ISSN 0212-047X, 98-104 (Junio 2009)
49. Lu L. et al. Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. Int J Dermatol 2004 (43):801-807.
50. Lu et al. Dermal fibroblasts associated gene induction by asiaticoside shown in vitro by DNA microarray analysis. British Journal of dermatology 2004 151: 571-578.

51. Y Kimura et al. Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. *European Journal of Pharmacology* 2008. 584(2-3):415-423.
52. Glickman, S., et al. Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neuropathic bladder, a preliminary study, 1995. *Paraplegia*, 33 (1), 36-39, 1995.
53. Chancellor, M. B., et al. Treatment of interstitial cystitis, 2004. *Urology* 63 (Supplement 3A), 85-92, 2004.
54. Powell, C. R., et al. Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures, 2010. *The Journal of Urology*, 183, 173-176, 2010.
55. Comiter, C. V., et al. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study, 2003. *The Journal of Urology*, 169, 1369-1373, 2003.
56. Rössberger, J., et al. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: subtyping is imperative, 2007. *Urology* 70 (4), 638-642.

Capítulo XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Miguel Angel González Jasso

Candidato para el grado de especialista en

Ginecología y Obstetricia

Tesis: TERAPIAS INTRAVESICALES EN EL TRATAMIENTO DE URGENCIA
URINARIA

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacido en la ciudad de San Luis Potosí, San Luis Potosí, el 22 de marzo de 1993,
hijo de Miguel Angel González Franco y Yolanda Jasso Pineda

Educación: En Agosto de 2011 inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero
en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
finalizando en julio del 2018.

En marzo del 2019 inició sus estudios de posgrado en el programa de
especialización en Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José
Eleuterio González”.