

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Neuromodulación tibial posterior en el manejo del síndrome de Vejiga Hiperactiva

Dra. Josefina Lería G<sup>1</sup>, Dr. Domingo Laiz R<sup>2</sup>, Jaime Corvalán A<sup>3</sup>.

## RESUMEN

*El síndrome de Vejiga Hiperactiva Idiopática (VHI) se define como la urgencia miccional, acompañada de un aumento en la frecuencia miccional y nicturia, con o sin urge incontinencia, en ausencia de otra patología que la explique. Su prevalencia oscila entre 1,5%-36%, con una amplia variabilidad atribuida a distintos grupos etarios y distribución por género. Se describen varios mecanismos fisiopatológicos involucrados en este síndrome, tanto a nivel central como periférico, como el incremento de señales nerviosas aferentes originadas en el urotelio y la capa intersticial subyacente, que generan la sensación de plenitud vesical, mediado por ATP, óxido nítrico y acetilcolina. Se ha planteado que factores neurotróficos que influyen sobre la diferenciación y sobrevivencia de neuronas sensoriales de la vejiga, y se ha observado niveles elevados de estos factores en la orina de estas pacientes. En condiciones normales, fibras sensitivas aferentes Aδ conducen información sensitiva hacia los centros de control en el SNC, específicamente el centro pontino de la micción, ante la distensión vesical fisiológica, regulando el sistema de almacenamiento y micción, que además tiene un control voluntario en la corteza prefrontal. Existen otras fibras sensitivas, tipo C, que responden ante la irritación, dolor o distensión excesiva, que llevan la información hasta niveles sacros y que inducen una respuesta refleja de neuronas eferentes que determinan incremento en la liberación de péptidos en el espacio subepitelial, como neuropéptido Y, entre otros, que gatillan la sensación de urgencia miccional. Por último, se ha observado mayor excitabilidad y acoplamiento de mioцитos del detrusor, en pacientes con VHI, que podría llevar a mayor frecuencia de contracciones coordinadas.*

**Palabras clave:** Vejiga hiperactiva, neuromodulación, manejo y tratamiento.

## SUMMARY

*Idiopathic Hyperactive Bladder Syndrome (VHI) is defined as urgency, accompanied by an increase in urinary frequency and nicturia, with or without urge incontinence, in the absence of another pathol-*

<sup>1</sup> Médico Becado Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Campus Oriente Universidad de Chile, Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

<sup>2</sup> Ginecólogo Obstetra, Ginecología General y Piso Pélvico, Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

<sup>3</sup> Ginecólogo Obstetra. Hospital Santiago Oriente, Dr. Luis Tisné Brousse.

Correspondencia: Josefina Lería G, +56990781939, jleria@gmail.com

Recibido el 5 de enero, 2018. Aceptado el 25 de marzo, 2018.

ogy to explain it. Its prevalence ranges from 1.5-36%, with a wide variability attributed to different age groups and distribution by gender. Several physio pathological mechanisms involved in this syndrome are described, both at the central and peripheral levels, as well as the increase of afferent nerve signals originating in the urothelium and the underlying interstitial layer, which generate the sensation of bladder fullness, mediated by ATP, nitric oxide and acetylcholine. . It has been suggested that neurotropic factors that influence the differentiation and survival of sensory neurons of the bladder, and high levels of these factors have been observed in the urine of these patients. Under normal conditions, A $\delta$  afferent sensory fibers conduct sensory information to the control centers in the CNS, specifically the pontine center of urination, before physiological bladder distension, regulating the storage and urination system, which also has a voluntary control in the prefrontal cortex. There are other sensitive fibers, type C, that respond to irritation, pain or excessive distension, which carry the information to sacral levels and that induce a reflex response of efferent neurons that determine an increase in the release of peptides in the sub epithelial space, such as Neuropeptide And, among others, that trigger the sensation of urgency. Finally, greater excitability and coupling of detrusor myocytes has been observed in patients with VHI, which could lead to a greater frequency of coordinated contractions.

**Key words:** Overactive bladder, neuro modulation, management and treatment.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Vejiga Hiperactiva Idiopática (VHI) se define como la presencia de urgencia miccional, usualmente acompañada de un aumento en la frecuencia miccional y nicturia, con o sin urge incontinencia, en ausencia de otra patología que la explique<sup>1</sup>. Su prevalencia se estima entre 1,5%-36%, con una amplia variabilidad atribuida a distintos grupos etarios y distribución por género<sup>2</sup>.

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos involucrados en el síndrome, tanto a nivel central como periférico. Uno de ellos corresponde al incremento de señales nerviosas aferentes originadas en el urotelio y la capa intersticial subyacente, que de forma normal generan la sensación de plenitud vesical, mediado por ATP, óxido nítrico y acetilcolina. Por otro lado se ha planteado que factores neurotrópicos como NGF (*Nerve growth factor*) y BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) influyen sobre la diferenciación y sobrevivencia de neuronas sensoriales de la vejiga, y se ha observado niveles elevados de estos factores en la orina de pacientes con VHI<sup>3</sup>. Se sabe que en condiciones normales, fibras sensitivas aferentes A $\delta$  conducen información sensitiva hacia los centros de control en el SNC, específicamente el centro pontino de la micción, ante la distensión vesical fisiológica, regulando el sistema de almacenamiento y micción, que además tiene un control voluntario en la corteza prefrontal. Existen otras fibras sensitivas, tipo C, que responden ante la irritación, dolor o distensión excesiva, que llevan la información hasta niveles sacros, sin llegar al sistema nervioso central, y que inducen una respuesta refleja de neuronas eferentes que determinan incremento en la liberación de péptidos en el espacio subepitelial, como neuropéptido. Y, entre otros, que

gatillan la sensación de urgencia miccional<sup>4</sup>. Por último, se ha observado mayor excitabilidad y acoplamiento de miocitos del detrusor, en pacientes con VHI, que podría llevar a mayor frecuencia de contracciones coordinadas<sup>5</sup>.

## DESARROLLO

### I. Historia de la neuromodulación en Vejiga Hiperactiva

Durante las décadas de los años '70 y '80 se desarrollaron técnicas de estimulación de las raíces sacras (S1-S3) y del plexo hipogástrico, inicialmente en animales<sup>6-7</sup> y luego con series en humanos con diagnóstico de vejiga neurogénica y vejiga hiperactiva, observando modulación de las fases de llenado y evacuación vesical<sup>6-8</sup>. La técnica ha variado en el tiempo<sup>4,8</sup>, conociéndose en la actualidad como neuroestimulación de raíces sacras anteriores a la inserción de un electrodo cuadrípolar a través del tercer foramen sacro de forma percutánea, y su unión a un generador de impulsos eléctricos programable<sup>4</sup>.

Paralelamente se desarrolló la neuromodulación de nervios periféricos, que estimula la actividad de fibras aferentes, entre los cuales se encuentra el nervio tibial posterior. En 1983 McGuire y cols describen la aplicación de corriente eléctrica de forma transcutánea con parches adhesivos en la zona de ubicación del nervio tibial posterior, luego de observar que en la medicina china tradicional la aplicación de acupuntura en este punto generaba inhibición de la actividad vesical<sup>9</sup>. En esta serie se describen 22 casos, la mayoría con inestabilidad del detrusor o cistitis intersticial, en que la aplicación de 50 a 100 (mili amperes) mA resultó en mejoría cualitativa en 20 de los casos. Posteriormente la técnica

se ha replicado por otros grupos en diversas disfunciones del piso pélvico como retención urinaria no obstructiva, incontinencia fecal, dispareunia, entre otros<sup>10</sup>.

## II. Técnica de aplicación y mecanismo de acción

El nervio tibial posterior es la rama principal del nervio ciático. Contiene fibras sensitivas y motoras provenientes de los segmentos medulares L5-S4 (especialmente S2-S4). Su ubicación es 5 cm proximal al maléolo tibial, donde se puede aplicar un electrodo adhesivo transcutáneo o agujas de estimulación percutánea. Dado que corresponde a un nervio mixto, su estimulación por sobre el umbral del dolor produce flexión del primer orjejo y extensión del segundo al quinto, movimiento que asegura la correcta ubicación del electrodo<sup>10</sup>.

El mecanismo preciso mediante el cual la estimulación eléctrica del tibial posterior mejora los síntomas en el síndrome de vejiga hiperactiva no está del todo claro.

La inervación vesical está dada por fibras parasimpáticas S1-S4 contenidas en el nervio pélvico, simpáticas tóraco lumbares T11-L2 en el nervio hipogástrico, y somáticas S2-S4, en el nervio pudendo<sup>11</sup>. El principal impulso excitatorio del detrusor está dado por la actividad parasimpática sacra (S1-S4), coincidiendo en su origen con las fibras somáticas contenidas en el nervio tibial posterior<sup>11</sup>. Al estimular eléctricamente este nervio se observa un pulso antidrómico hacia la médula espinal que bloquea las señales aferentes vesicales, aumentadas en la VHI, e inhibición de señales eferentes provenientes del núcleo parasimpático sacro, probablemente mediante interneuronas que comunican los sistemas somáticos y autónomo<sup>11</sup>. Paralelamente se ha observado activación de núcleos somáticos que envían fibras al nervio pudendo, aumentando la contracción del esfínter uretral, y modulación de centros espinales y supraespinales<sup>11</sup>.

La neuromodulación se realiza con el paciente en decúbito supino o sentado, con los tobillos juntos y abducidos. Se inserta una aguja 34-G o se instala un electrodo adhesivo 3 a 5 cm proximal al maléolo medial, y otro electrodo bajo el maléolo, cercano al arco plantar o al calcáneo. Ambos se conectan a un electroestimulador de bajo voltaje (9V), ajustando intensidad de pulsos entre 0 y 10 mA, con una duración de 200 mili segundos y a una frecuencia de 200 Hertz. La intensidad se aumenta hasta obtener la flexión del primer orjejo o extensión de los otros; si esto no se logra se debe reposicionar la aguja o electrodo. Existen distintos esquemas de aplicación, pero en general puede ser de forma semanal por 30 minutos por 8 semanas, y luego con menor frecuencia<sup>12-15</sup>.

## III. Evidencia en Vejiga Hiperactiva

Varios estudios prospectivos han mostrado mejoría de parámetros clínicos y urodinámicos con la neuromodulación tibial posterior en vejiga hiperactiva, aunque existen pocos estudios comparativos randomizados.

Vandoninck y cols<sup>16</sup> estudiaron a 90 pacientes (67 mujeres) con diagnóstico de vejiga hiperactiva. Tras 12 sesiones de neuromodulación tibial se observó que 38% de los que iniciaron el tratamiento con incontinencia, presentaron respuesta completa, es decir, no tuvieron episodios de incontinencia una vez terminado el tratamiento y 18% adicional redujo los episodios de incontinencia en al menos 50%. Parámetros evaluados en la cartilla miccional como número de escapes, frecuencia urinaria y severidad de la incontinencia mejoraron de forma significativa, al igual que los puntajes de calidad de vida<sup>16</sup>.

En un estudio reciente en 200 mujeres españolas<sup>17</sup> se observó mejoría estadísticamente significativa en la frecuencia urinaria diurna y nocturna, mejoría en cuestionarios que cuantifican síntomas o Cuestionario de Incontinencia Urinaria (*International Consultation on Incontinence Questionnaire*) ICIQ-SF, de Calidad de Vida (OAB-q SS, OAB-q QoL) y parámetros urodinámicos como la primera sensación de llene vesical, capacidad vesical máxima, y la presión del detrusor a máxima capacidad vesical. Pocos instrumentos han sido desarrollados específicamente para la evaluación de la Vejiga Hiperactiva (*Overactive Bladder-OAB*). Coyne y cols<sup>18</sup> desarrollaron el OAQ-q validado para los pacientes continentes, los incontinentes y los portadores de la vejiga hiperactiva. Actualmente, también están disponibles la forma corta (OAQ-q SF, forma corta) y ambos han sido aceptados por *International Consultation on Incontinence Questionnaire for OAB* (ICIQ-OABQV). El *Urinary Sensation Scale* (USS) es otro cuestionario recomendado para la evaluación de la hiperactividad vesical<sup>19</sup>. El Urge-IIQ e Urge-UDI, han sido desarrollados de los cuestionarios IIQ y UDI que se destinan originalmente a la medida del impacto de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Han sido reformulados agregando y sustrayendo ítems, enfocándolos a la urgencia miccional y OAB en mujeres<sup>20</sup>. En este estudio se consideró que 73,5% de las pacientes tuvieron una respuesta exitosa a la neuromodulación y 20,5% mejoría parcial. Sólo en 12 pacientes se consideró fracaso del tratamiento. En el seguimiento a 18 meses se consideró satisfactorio el efecto en la mejoría de los síntomas.

Dos estudios randomizados contra placebo<sup>21,22</sup> mostraron mejoría de síntomas y parámetros evaluados en la cartilla miccional. El primero, aleatorio fue de 220 pacientes y observó mejoría de síntomas en 54,5%, respecto a 20,9% en los pacientes con placebo<sup>23</sup>. En el segundo, se asignaron al azar 35 pacientes a neuromodulación versus placebo, 71% en el brazo de tratamiento

respondió al tratamiento, mientras que ninguno respondió en el grupo control<sup>24</sup>.

En cuanto a la eficacia en el largo plazo, existe evidencia inicial de que la mejoría de los síntomas se mantiene una vez finalizado el tratamiento por al menos 3 años<sup>25</sup>.

Al comparar la neuromodulación tibial con otras modalidades de manejo se ha observado mejoría de síntomas sin diferencias estadísticamente significativas al compararla con el uso de oxibutinina, sin embargo al suspender el tratamiento las que reciben sólo este fármaco tienen mayor recurrencia<sup>26</sup>. De forma similar, se observan resultados parecidos al comparar con el uso de tolterodina, aunque con menos efectos adversos<sup>27</sup>. En relación al entrenamiento muscular del piso pélvico asociado a estimulación eléctrica vaginal, la neuromodulación tibial parece ser superior<sup>28</sup>. Existe un trabajo prospectivo que compara la neuromodulación tibial con la inyección de toxina botulínica en el detrusor, que concluye que ésta es más efectiva que la primera y con efecto más prolongado, aunque con más efectos adversos<sup>29</sup>.

Las revisiones sistemáticas que analizan la neuromodulación tibial concluyen que existe evidencia en cuanto a efectividad y seguridad de la técnica en el manejo de vejiga hiperactiva, sin embargo coinciden en que la calidad de la evidencia aún es pobre, basada en trabajos pequeños, en su mayoría no comparativos y con alto riesgo de sesgo y factores confundentes<sup>25-30</sup>.

## CONCLUSIONES

La neuromodulación tibial posterior ha sido considerada en las últimas décadas como parte de los tratamientos de

tercera línea en el manejo de vejiga hiperactiva, luego de las modificaciones de hábitos y estilo de vida, y cuando es refractaria al manejo con anticolinérgicos, éstos están contraindicados o se suspenden por su perfil de efectos adversos.

Existe evidencia inicial de su utilidad en los síntomas de este síndrome, así como también otras disfunciones del piso pélvico como incontinencia fecal, dispareunia, entre otros. A la fecha, las revisiones sistemáticas confirman estas conclusiones, sin embargo todas concluyen que la evidencia se apoya en trabajos pequeños, de baja calidad, con alto riesgo de sesgo, por lo que debe esperarse el desarrollo de trabajos prospectivos con mayor número de pacientes.

A pesar de esto la neuromodulación tibial posterior es un tratamiento que tiene la ventaja de ser fácil de aplicar y seguro, con un efecto positivo a largo plazo que no se observa con el manejo farmacológico y dado su perfil de seguridad puede ser considerado en pacientes con comorbilidad y polifarmacia. Por estas características cabe pensar que en la medida que la evidencia sea más concluyente, será una terapia de primera línea para muchas de estas pacientes.

## Agradecimientos

Agradecimientos a colaboradores: Unidad de Ginecología General y Piso Pélvico Hospital Dr. Luis Tisné Brousse: Dr. Jaime Corvalán A, Dr. Andrés Roos T, Dr. Francisco Castro L, Dr. Domingo Laiz R, Dr. Jorge Saldías P, Dr. José Lira S, Dr. Jorge Avilés M, Dr. Lorenzo Rojas G, Dra. Macarena Bustos B, Dra. Alejandra Seguel A.

## BIBLIOGRAFÍA

- HAYLEN B, DE RIDDER D, FREEMAN R 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.
- MILSOM I, COYNE KS, NICHOLSON S ET AL. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 65(1): 79-95.
- Chapple C. Pathophysiology of neurogenic detrusor overactivity and the symptom complex of "overactive bladder". *Neurourol Urodyn* 2014; 33: S6-S13.
- PALMA P, DÁVILA H. *Uroginecología*. 2006.
- ELBADAWI A, YALLA SV, RESNICK NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993; 150(5 Pt 2): 1668-80.
- TANAGHO EA, SCHMIDT RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol* 1998; 140(6): 1331-9.
- BRINDLEY GS. Electrode-arrays for making long-lasting electrical conexión to spinal roots. *J Physiol* 1972; 222(2): 135P-136P.
- Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia: the first 50 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(10): 1104-14.
- MCGUIRE EJ, ZHANG SC, HORWINSKI ER ET AL. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol* 1983; 129: 78-9.
- MANRÍQUEZ V, SANDOVAL C, LECANNELIER J ET AL. Neuromodulación en patologías de piso pélvico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(1): 58-63.
- PÉREZ-MARTÍNEZ C, VARGAS DÍAZ IB, CRISTÓBAL DE LEÓN-JAEN S. Posible mecanismo de acción de la neuromodulación tibial en la hiperactividad del detrusor. Papel de las interneuronas. *Rev Mex Urol* 2016; 76(4): 229-36.

12. STOLLER M. Afferent stimulation for pelvic floor dysfunction. *Eur Urol* 1999; 35(suppl 2): 16.
13. MARCHAL C, HERRERA B, ANTUÑA F ET AL. Percutaneous tibial nerve stimulation in treatment of overactive bladder: when should retreatment be started? *Urology* 2011; 78(5): 1046-50.
14. ABULSEOD A, MOUSSA A, ABDELFATTAH G ET AL. Transcutaneous posterior tibial nerve electrostimulation with low dose tiroprium chloride: Could it be used as a second line treatment of overactive bladder in females. *Neurourol Urodyn*. 2017 Aug 9. Epub ahead of print.
15. RICCI P, FREUNDLICH O, SOLA V, PARDO J. Neuromodulación periférica en el tratamiento de la incontinencia de orina: efecto de la estimulación transcutánea del nervio tibial posterior sobre la vejiga hiperactiva. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008; 73(3): 209-13.
16. VANDONINCK V, VAN BALKEN M, FINAZZI AGRÒ E ET AL. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of Overactive Bladder: Urodynamic Data. *Neurourol Urodyn* 2003; 22(3): 227-32.
17. DEL RÍO-GONZALEZ S, ARAGON IM, CASTILLO E ET AL. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Therapy for Overactive Bladder Syndrome: Clinical Effectiveness, Urodynamic, and Durability Evaluation. *Urology* 2017; 108: 52-8.
18. BREWSTER-JORDAN JL, GUAN Z, GREEN HL ET AL. Establishing the content validity of the Urinary Sensation Scale (USS). Abstract: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Washington, 2005.
19. COYNE K, REVICKI D, HUNT T. ET AL. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire the OAB-q. *Qual Life Res* 2002; 11: 563.
20. MATZA L S, THOMPSON C L, KRASNOW J ET AL. 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: 215.
21. PETERS KM, CARRICO DJ, PEREZ-MARRERO RA ET AL. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmIT trial. *J Urol* 2010; 183(4): 1438-43.
22. FINAZZI-AGRÒ E, PETTA F, SCIOBICA F ET AL. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2010; 184(5): 2001-6.
23. PETERS KM, CARRICO DJ, WOOLRIDGE LS ET AL. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol* 2013; 189(6): 2194-201.
24. SOUTO S, REIS L, PALMA T ET AL. Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome. *World J Urol* 2014; 32(1): 179-84.
25. PREYER O, UMEK W, LAML T ET AL. Percutaneous tibial nerve stimulation versus tolterodine for overactive bladder in women: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 191: 51-6.
26. SCALDAZZA CV, MOROSETTI C, GIAMPIERETI R ET AL. Percutaneous tibial nerve stimulation versus electrical stimulation with pelvic floor muscle training for overactive bladder syndrome in women: results of a randomized controlled study. *Int Braz J Urol* 2017; 43(1): 121-6.
27. SHERIF H, KHALIL M, OMAR R. Management of refractory idiopathic overactive bladder: intradetrusor injection of botulinum toxin type A versus posterior tibial nerve stimulation. *Can J Urol* 2017; 24(3): 8838-46.
28. BOOTH J, CONNELLY L, DICKSON S ET AL. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 2017 Jul 21. Epub ahead of print.
29. GAZIEV G, TOPAZIO L, ASIMAKOPOULOS A ET AL. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Urol* 2013; 13: 61.
30. STEWART F, GAMEIRO LF, EL DIB R ET AL. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD010098.