



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA

Secretaría de Investigación Científica y Posgrado
Posgrado en Ciencias Biológicas

Tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva
con estimulación eléctrica del nervio tibial:
Efecto del número de sesiones y género

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Presenta:

Carlos Pérez Martínez

Directora

Dra. Yolanda Cruz Gómez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA

Secretaría de Investigación Científica y Posgrado
Posgrado en Ciencias Biológicas

Tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva
con estimulación eléctrica del nervio tibial:
Efecto del número de sesiones y género

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Presenta:

Carlos Pérez Martínez

Comité Tutorial

Directora Dra. Yolanda Cruz Gómez
Tutores Dra. Margarita Martínez Gómez,
Dr. Álvaro Muñoz Toscano



Universidad
Autónoma de
Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado



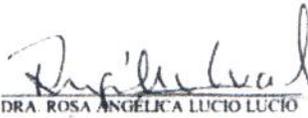
**COORDINACIÓN DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA
P R E S E N T E**

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que Carlos Pérez Martínez realiza para la obtención del grado de **Doctor en Ciencias Biológicas**, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es **"Tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva con estimulación eléctrica del nervio tibial: efecto del número de sesiones y género"**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
TLAXCALA, TLAX., FEBRERO 19 DE 2019


DRA. MARGARITA MARTÍNEZ ROMERO


DRA. ROSA ANGÉLICA LUCIO LUCIO


DR. ALVARO MUÑOZ TOSCANO


DRA. ESTELA CUEVAS ROMERO


DRA. MARGARITA JUÁREZ ROMERO



Sistema Institucional de Gestión de la Calidad Certificado bajo la Norma:
ISO 9001:2015-NMX-CC-9001-IMNC-2015



Agradecimientos

- Al Posgrado del CTBC, UAT por darme la oportunidad de obtener nuevos conocimientos y contribuir a avance científico de México, que redundará en mejores condiciones de salud de la población con discapacidad urinaria.
- Al Centro de Urología Avanzada CURA/ Litomovil del Norte, S.A. de C.V por el apoyo logístico y económico para la realización de la presente investigación, así como a su Comité de Ética en Investigación por velar por el interés y seguridad de los voluntarios y mantener una estricta ética en la investigación, del Protocolo de investigación que fue debidamente publicado con el acrónimo PTNS2016SHORT, y el número ISRCTN15733799.
- A los miembros del Comité Tutorial: Dra. Yolanda Cruz Gómez, Dra. Margarita Martínez Gómez y Dr. Álvaro Muñoz Toscano, por su incansable trabajo y dedicación para dirigirme en mis estudios doctorales, por su paciencia y comprensión, pero especialmente por su amistad y ejemplo de servicio a la formación académica, sin descanso ni límites en su objetivo fundamental de formar mejores seres humanos, útiles y constructores de un México más fuerte y justo.
- Al Dr. José Luis Palacios Galicia mi compañero de generación por su apoyo incondicional durante mis estudios doctorales.
- A todos Ustedes mi más sincero agradecimiento y mi eterna amistad.

Dedicatoria

A mis hijas Irma Beatriz y Nancy Azucena, que son la razón de mi existir esperando haber sido útil en su vida.

A mi Esposa Irma Beatriz, quien es el motor de mi vida, mi energía y oxígeno, la luz del nuevo día y el feliz sueño de cada noche, la alegría y la esperanza de estar vivo. A ti, que me has levantado cada vez que he caído y perdonado cada vez que he fallado. A mi compañera perfecta que me ha enseñado a vivir y ser feliz, ser mejor, a ti una eternidad de agradecimientos y amor.

Con mi amor

Carlos

Resumen

El Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVH) afecta a 12.5% de hombres y 25% de mujeres. Esta condición médica crónica incapacita para la vida diaria y altera la calidad de vida de los pacientes. Los medicamentos son el tratamiento más utilizado, pero provocan numerosos efectos adversos. La neuromodulación por electro-estimulación del nervio tibial posterior (NETP) ha mostrado mejoría objetiva del 37.3% al 81.8% con duración del efecto hasta de 24 meses. El objetivo general del presente estudio fue determinar si el efecto terapéutico de la NETP en pacientes con SVH depende del número de sesiones y/o del género. Se estudiaron 47 pacientes con SVH resistentes a medicamentos orales, distribuidos en 3 grupos: Placebo NETP una sesión (6 mujeres y 7 hombres); NETP una sesión (7 mujeres y 12 hombres) y NETP seis sesiones (9 mujeres y 6 hombres). Todos los voluntarios llenaron un diario vesical antes de la primera sesión de NETP o tratamiento placebo, a las 24 horas y a 1, 3 y 6 meses post-tratamiento. No hubo diferencia significativa en la edad entre géneros ($p=0.299$) ni entre grupos ($p=0.518$). La media del tiempo de evolución del SVH fue de 43 meses ± 51.61 , sin diferencia entre géneros ($p=0.352$) o entre grupos ($p=0.163$).

Los resultados mostraron que las mujeres fueron más sintomáticas que los hombres, especialmente en incontinencia urinaria ($p<0.01$). Todos los pacientes respondieron inmediatamente después del tratamiento de una sola sesión o de seis de NETP (frecuencia urinaria, nocturia, urgencia, $p<0.001$). En ambos grupos el efecto sobre frecuencia urinaria, urgencia y nocturia ($p=<0.001$) perduró seis meses pero sólo se observó una disminución sintomática $\geq 50\%$ en nocturia y urgencia, con duración del efecto hasta 6 meses en la urgencia.

Respecto al género, en el grupo de NETP de una sesión se observó disminución sintomática del $\geq 50\%$, a las 24 horas en frecuencia urinaria, nocturia y urgencia en el sexo femenino, con duración de la respuesta terapéutica hasta de seis meses en nocturia y urgencia. En los hombres se encontró disminución sintomática del $\geq 50\%$, a las 24 horas sólo en nocturia y urgencia, con duración de la respuesta clínica a seis meses solamente en la urgencia. En el grupo de seis sesiones de NETP se observó disminución sintomática del $\geq 50\%$, a las 24 horas en frecuencia urinaria en el sexo femenino, con duración de la respuesta terapéutica hasta seis meses. Mientras que los hombres mostraron disminución sintomática del $\geq 50\%$, a las 24 horas

sólo en urgencia, con duración de la respuesta clínica a seis meses. No se observó cambio significativo en el grupo placebo. Estos datos muestran que una o seis sesiones de NETP inducen respuesta clínica en pacientes de SVH por lo que el tratamiento no necesariamente tiene que administrarse en 12 sesiones continuas (protocolo más frecuente), sino que podría reducirse a seis sesiones, una sesión mensual o a libre demanda.

Los resultados de este trabajo también permiten concluir que el principal efecto clínico duradero de la NETP es en el parámetro de urgencia, con efecto de hasta seis meses con una o seis estimulaciones.

Con respecto al género, se concluye que el éxito clínico del tratamiento de SVH con NETP es similar en hombres y mujeres, ya que aun cuando las mujeres fueron más sintomáticas en incontinencia urinaria y la respuesta clínica a las 24 horas fue mejor en ellas, sólo hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos en la frecuencia urinaria.

Palabras Clave: Vejiga Hiperactiva; Electro-estimulación; Nervio Tibial Posterior; Neuromodulación; Género.

Índice

1. Introducción	4
1.1. Anatomía del Tracto Urinario Inferior	4
1.2. Inervación del Tracto Urinario Inferior	10
1.3. Fisiología de la micción	10
2. Antecedentes.....	20
2.1. Síndrome de Vejiga Hiperactiva	20
2.2. Neuromodulación	25
2.3. Electro-estimulación del Nervio Tibial Posterior (NETP)	27
3. Justificación	33
4. Hipótesis	35
5. Objetivos.....	35
Generales	35
Específicos.....	35
6. Metodología.....	35
7. Resultados.....	42
7.1. Resultados del grupo de una Sesión de NETP	42
7.2. Resultados del grupo de seis sesiones de NETP	46
7.3. Diferencias en los síntomas y el efecto de la NETP entre género	47
8. Discusión	58
9. Conclusiones.....	62
10. Perspectivas	62
11. Referencias	64
12. Anexos	79

12.1. Anexo A. Cuestionarios	79
12.2. Anexo B. Consentimiento informado.....	82
12.3. Anexo C. Publicaciones	83

Abreviaturas

SVH- Síndrome de Vejiga Hiperactiva

PESS-Potenciales Evocados Somato-sensoriales

NETP-Neuroestimulación del nervio tibial

SIC- Sociedad Internacional de Incontinencia

Frec-Frecuencia Urinaria

Urg-Urgencia Urinaria

Nic-Nocturia

P-Placebo

1. Introducción

1.1 Anatomía del Tracto Urinario Inferior (TUI)

El tracto urinario inferior (TUI) está formado por la vejiga urinaria y la uretra. La vejiga urinaria es un órgano esférico cuando está lleno y cuando está vacío toma la forma de un tetraedro, se localiza en la pelvis, anterior e inferior a la cavidad peritoneal y posterior al pubis. En la mujer está ventral a la vagina y descansa en los músculos del piso pélvico (Figura 1). En el hombre, la glándula prostática se encuentra adjunta al cuello vesical, en situación caudal (Figura 2).

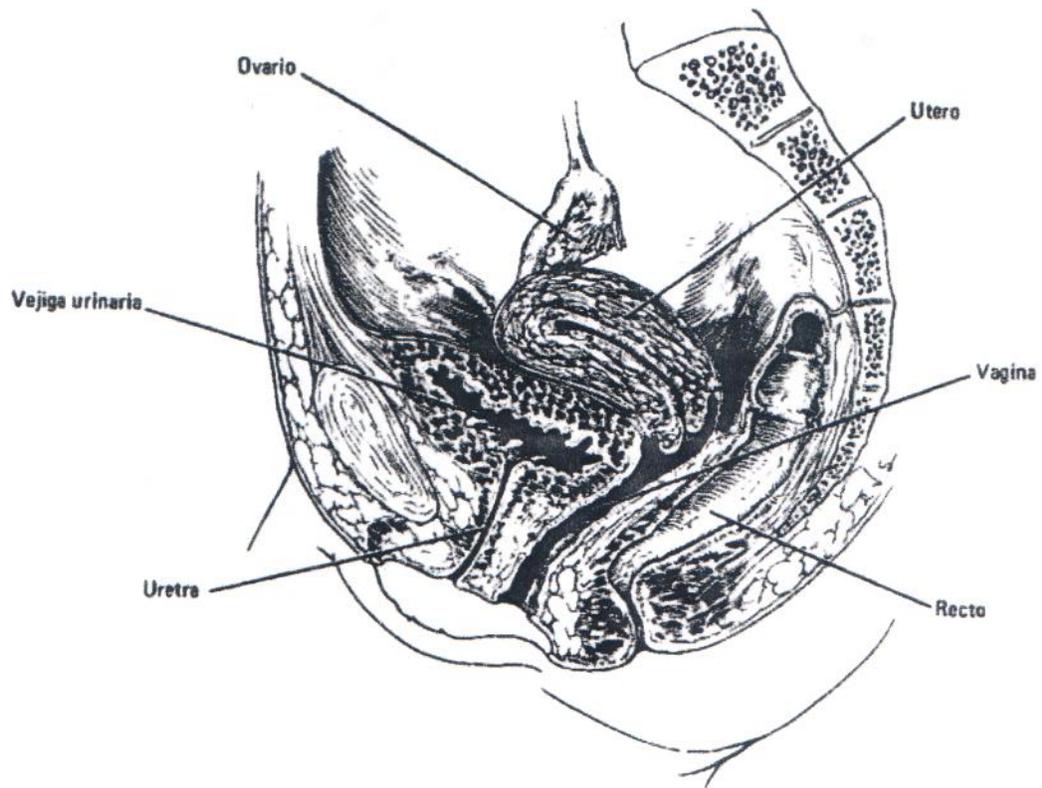


Figura 1. Tracto urinario inferior femenino (Tomada de Smith, 1985).

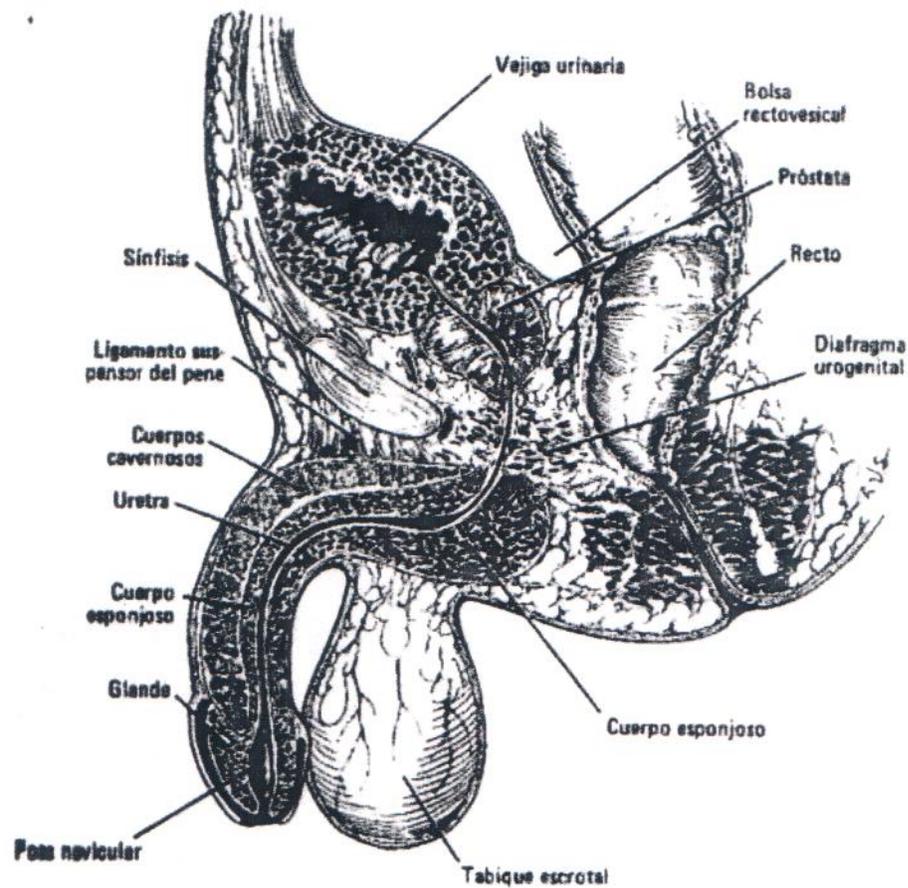


Figura 2. Tracto urinario inferior masculino (Tomada de Smith, 1985).

La vejiga urinaria está formada de tres capas bien definidas, la interna es la mucosa, la capa media es la muscular y la capa externa es la serosa o adventicia (Figura 3) (Birder and Andersson 2013). La mucosa es impermeable a la orina y está formada por

el urotelio, una membrana basal, la lámina propia y la submucosa o *muscularis mucosae*. El urotelio es un epitelio escamoso estratificado formado por tres capas, la externa, la intermedia y la interna o basal (Figuras 3 y 4).

La capa externa o superficial del urotelio está compuesta de células hexagonales llamadas “células sombrilla” (diámetro de 25–250 μ), cuya superficie apical posee una membrana asimétrica o placa urotelial” formada de partículas proteicas de 16-nm llamadas uroplaquinas (Sun 2006).

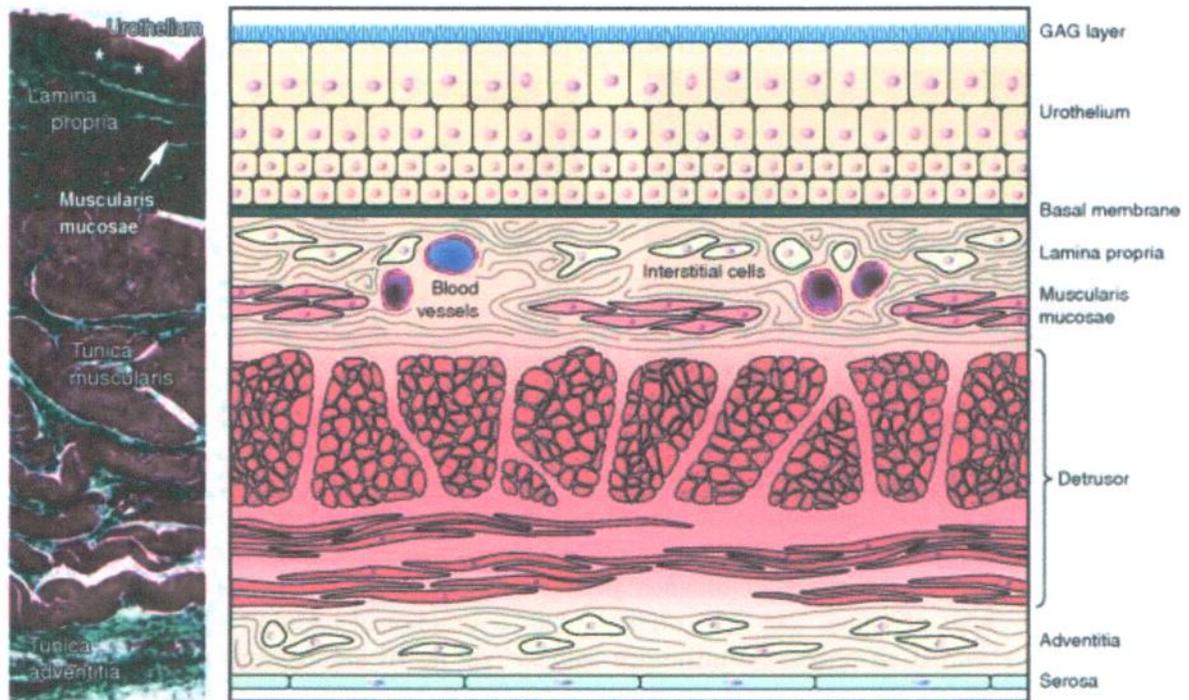


Figura 3. Capas tisulares de la vejiga urinaria. Izquierda. Fotomicrografía de la vejiga urinaria que muestra las diferentes capas tisulares, desde el urotelio (Urothelium) hasta la adventicia (Lámina propia). El esquema de la derecha representa las capas vesicales, incluyendo a la capa de glucosaminoglicanos (GAG Layer) (Tomado de Birder, 2013).

Las células del urotelio están fuertemente unidas por uniones estrechas de componentes proteicos llamados ocludinas y claudinas (Ikenouchi et al. 2003), las cuales se encuentran en la membrana de las células. La capa superficial del urotelio está cubierta de una capa de glucosaminglicanos (GAG), que junto con las uroplaquinas, las ocludinas y las claudinas le dan al urotelio su característica de impermeabilidad y barrera microbiana (Figura 3) (Birder and Andersson 2013; Sun 2006).

La capa intermedia está formada de células que se originan de la capa interna. Esta última está constituida de "células basales" que descansan en una membrana basal (Figura 4).

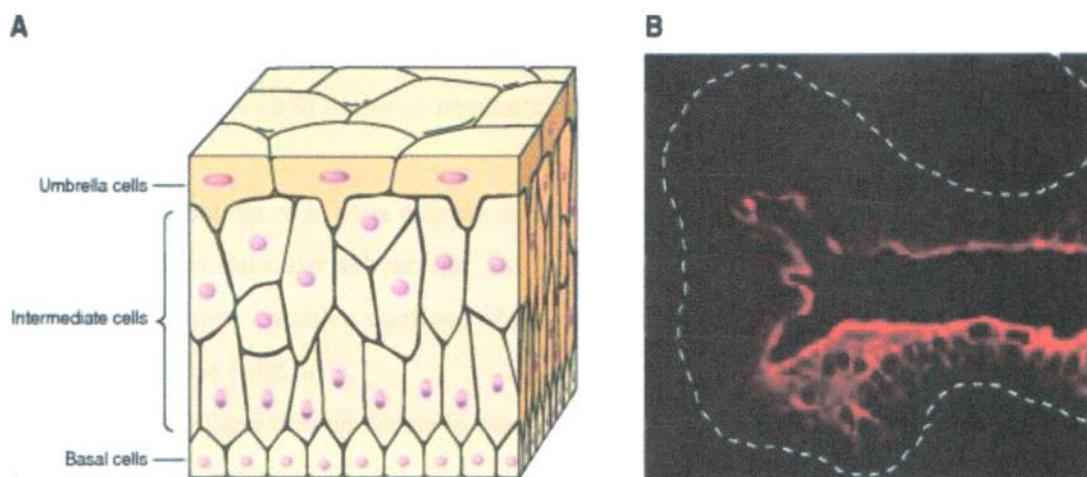


Figura 4. Estructura del urotelio. A. Representación esquemática de las 3 capas del urotelio. La más externa formada de células sombrero (Umbrella cells), la intermedia (Intermediate cells) y la más interna constituida de células basales (Basal cells) B. Inmuno-histoquímica del urotelio de rata marcado con anticuerpos para uroplaquina III en las "células sombrero" (Tomado de Birder, 2013).

La lámina propia está formada de tejido fibro-conjuntivo laxo y elástico con abundantes vasos sanguíneos, canales linfáticos, adipocitos, fibroblastos y fibras nerviosas. También contiene ganglios nerviosos, células intersticiales de Cajal y algunas fibras musculares lisas (Figura 3; de Groat and Yosimura 2010; Kanai and Andersson 2010; Birder and Andersson 2013).

El detrusor es la capa vesical constituida de músculo liso responsable de la acomodación y la expulsión de la orina. Es abundante en vasos sanguíneos y en fibras aferentes parasimpáticas que se distribuyen más uniformemente en el fondo y en el trigono de la vejiga urinaria, mientras que las fibras nerviosas simpáticas son menos abundantes en esta zona (Figura 3; Birder and Andersson 2013; de Groat and Yosimura 2010).

El trigono es un engrosamiento de músculo liso que se encuentra en la base de la vejiga urinaria. Participa en el control de la continencia urinaria durante la fase de llenado y de anti-reflujo durante el vaciamiento. Está delimitado por los dos orificios de desembocadura de los uréteres en la vejiga llamados meatos ureterales y por el orificio uretral interno (esfínter vesical interno). En el hombre adulto el cuello y la base vesical se encuentran aproximadamente 2 cm caudal y posterior al borde inferior de la sínfisis del pubis, mientras que en la mujer se encuentra un poco más abajo (Figuras 1 y 2) (Tanago, 1985).

La adventicia es la capa externa de tejido fibro-alveolar con pocas fibras elásticas unidas a la capa muscular subyacente. Da fijación a la vejiga urinaria y al uréter con los tejidos adyacentes. También contiene fibras nerviosas autónomas y está cubierta de una membrana serosa (Figura 3).

Es un órgano tubular formado por tejido epitelial (epitelio transicional), músculo liso y músculo estriado. En el hombre la uretra mide alrededor de 17 cm de longitud (Figura 1) y en la mujer unos 3 ó 4 cm (Figura 2).

En el hombre la próstata se sitúa inmediatamente debajo de la vejiga urinaria y es atravesada por la uretra prostática, la cual mide unos 2.5 cm de longitud. Distal al esfínter externo, la uretra está rodeada por el cuerpo esponjoso y el glande del pene. Así, el esfínter estriado es la referencia anatómica que separa a la uretra peneana del resto de este conducto.

La uretra tiene dos esfínteres (Figura 5), el interno y el externo. El primero es de músculo liso y en el hombre se extiende desde el trigono vesical hasta la uretra prostática. En la mujer llega hasta el inicio de la porción media de la uretra.

El esfínter externo es también llamado rabdo-esfínter. Es un músculo estriado de contracción voluntaria que rodea parcialmente al tercio medio de la uretra. En la mujer tiene la forma de herradura de apertura posterior (Wallner et al. 2009) y en el hombre es circular y rodea totalmente a la región de la uretra que se encuentra distal al vértice de la próstata, adyacente al *veru montanum*. Este es una estructura monticular que contiene la desembocadura de los conductos eyaculadores en la uretra prostática. En el hombre el esfínter estriado cubre parcialmente a la próstata (Wallner et al. 2009).

El tono permanente del esfínter estriado provee las fuerzas oclusivas uretrales que contribuyen a los mecanismos de continencia, junto con el músculo elevador del ano (de Groat, 2015; Tanago 1985) (Wu et al. 2017).

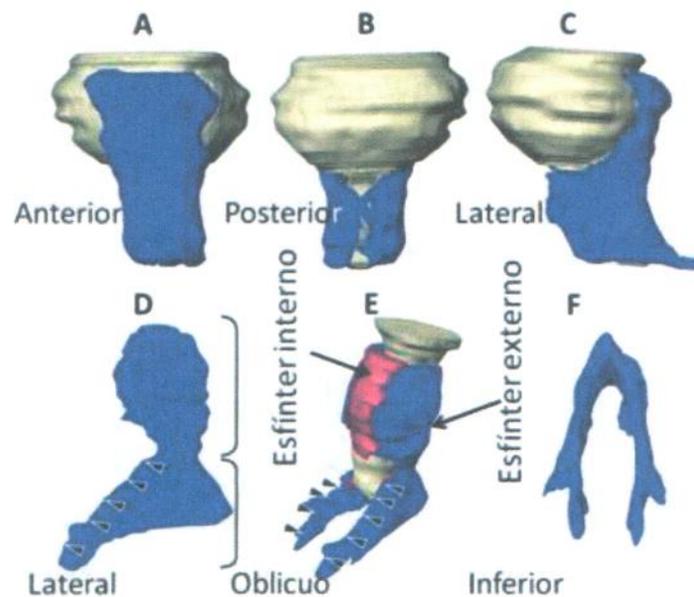


Figura 5. Esquemas que muestran el dimorfismo sexual del esfínter uretral estriado en el ser humano. En el hombre (A, B, C) la parte superior del esfínter (en azul) cubre parcialmente la cara ventral de la próstata (gris en A) y rodea casi totalmente a la uretra (B, C). En la mujer (D, E, F) el esfínter uretral externo (en azul) tiene la forma de herradura con apertura posterior (E, F), la parte superior sólo cubre a la uretra (E) mientras que la parte inferior, en forma de "alas", rodea también a la vagina. El esfínter uretral interno está coloreado de rosa (D). Las flechas negras indican el sitio donde las "alas" del esfínter uretral externo femenino se fija firmemente a la porción puborrectal del músculo elevador del ano (D, E) (Tomado de Pradidarcheep 2011).

1.2 Inervación del Tracto Urinario Inferior

La inervación autonómica del TUI es provista por los nervios pélvico e hipogástrico, los cuales se unen para formar un Plexo Pélvico a cada lado del recto, por lo que son bilaterales. Cada plexo pélvico inerva a los genitales internos y a la vejiga urinaria, al uréter, a las glándulas seminales, a la próstata, a la vagina, al útero y al recto. La inervación que emerge de estos plexos hacia la vejiga urinaria se conoce como plexo vesical. Los nervios de los plexos vesicales contienen inervación simpática de axones que viajan por los nervios hipogástricos e inervación parasimpática de axones que llegan por los nervios pélvicos (Kanai and Andersson 2010).

La inervación somática TUI es provista por el nervio pudendo (Pacheco et al. 1989) (Figura 6). La neurectomía de los nervios pélvicos elimina las contracciones vesicales, lo que demuestra que esta vía es el principal componente eferente del reflejo nervioso de la micción (Eastham et al. 2013). Por otra parte, la sección de los nervios hipogástricos no afecta la eficiencia miccional pero incrementa la frecuencia urinaria y disminuye el volumen urinario (Eastham et al. 2013; Barrington 1927), lo que sugiere que este tiene un papel inhibitorio en la contracción vesical.

1.3 Fisiología de la micción

El ciclo vesical de almacenamiento urinario y micción se da por la correcta interacción y coordinación de la vejiga urinaria y la uretra. Tal coordinación es mediada por un complejo circuito neural entre el cerebro, la médula espinal y los ganglios periféricos (Yosimura et al. 2014; Blok y Holstege 1997).

Las aferentes vesicales inervan al urotelio y a la pared vesical. Se han identificado cuando menos 2 vías de señalización: la vía urotelial y la vía miogénica (Birder and Andersson 2013).

La vía urotelial es una unidad funcional que incluye al urotelio, a las células intersticiales de Cajal y a los nervios aferentes de la lámina propia (Gillespie 2004; Birder and Andersson 2013). Las señales de la vía urotelial se transmiten a través del plexo sub-urotelial, plexo mio-vesical periférico, los ganglios intramurales y las Células

Intersticiales de Cajal (Andersson 2011; Gillespie 2004). Las conexiones intercelulares ocurren primordialmente por conexina 45 más que conexina 43 (John et al. 2009; Vinken et al. 2006).

La vía miogénica es activada por mecanorreceptores "en serie" que responden a la distensión a través de actividad contráctil espontánea asincrónica. La asincronía de la actividad de las fibras musculares evita contracciones tónicas organizadas, cuya ausencia facilita el llenado vesical sin un cambio significativo en la presión vesical (Sugaya et al. 2005; Andersson 2011). Así entonces, durante la fase de llenado el detrusor no se encuentra relajado ya que los miocitos muestran actividad espontánea descoordinada. Sin embargo, en ciertas situaciones se presenta "ruido aferente" por liberación urotelial de acetilcolina no neural, probablemente secundaria a la liberación de ATP (Andersson 2011; Eastham et al. 2013). En estados patológicos esta liberación puede estimular a los nervios aferentes y contribuir al reflejo de micción incontrolable y a la sensación de urgencia (Sugaya et al. 2005; Kanai and Andersson 2010; Eastham et al. 2013). El concepto de "ruido aferente" ha sido acuñado para explicar la modulación periférica (vesical) de la sensación miccional (Eastham et al. 2013).

En cuanto a las fibras aferentes vesicales se han identificado fibras A δ mielinizadas (velocidad de conducción >1.3m/s) y fibras C amielínicas (velocidad de conducción <1.3m/s) (Eastham et al. 2013), las cuales conducen señales de bajo y alto umbral de distensión vesical. Las fibras de bajo umbral están involucradas en el control de la micción y las fibras aferentes de alto umbral (mayor a 20 mmHg) se han asociado a la sensación dolorosa (Figura 6) (Shea et al. 2000; Kanai and Andersson 2010).

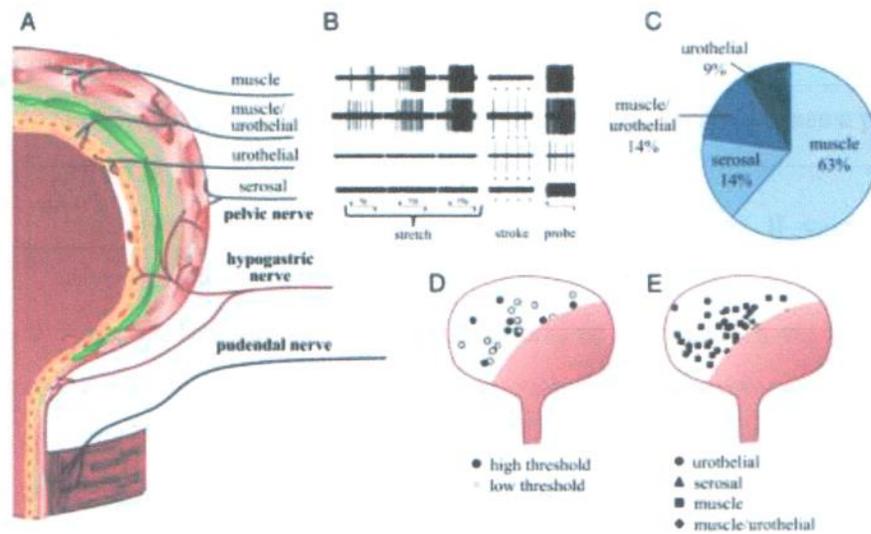


Figura 6. Distribución y clases de fibras aferentes del tracto urinario inferior. A. clases de fibras en la pared vesical y uretra; B. cuatro tipos de fibras mecano-sensibles identificadas en el nervio pélvico; C. proporción de tipos de fibras aferentes en el nervio pélvico; D. campos receptivos de bajo y alto umbral al estiramiento en el músculo inervado por el nervio pélvico; E. campos receptivos de las cuatro tipos de fibras del nervio pélvico (Tomado de Kanai AJ, 2010).

Las aferentes vesicales se han dividido en cuatro subgrupos (Eastham et al. 2013; Kanai and Andersson 2010):

- Mecanorreceptores sensibles a distensión (muscular y músculo-mucosa).
- Aferentes silentes (fibras de dolor), se activan por distensión excesiva.
- Quimiorreceptores y mecanorreceptores insensibles a distensión (mucosa).
- Aferentes insensibles a distensión que se activan en procesos inflamatorios (Eastham et al. 2013).

Las fibras A δ del detrusor responden al llenado y transmiten la sensación de plétora vesical, sólo 23% responden a la distensión. Las fibras C que inervan el detrusor y a la lámina propia responden a cambios de volumen, lo que sugiere que son aferentes de volumen durante la distensión vesical normal, pero con un umbral más alto que las fibras A δ . Se ha observado que el 64% de las fibras C responden a la distensión.

Se han descrito dos tipos de fibras C:

- Las fibras C peptidérgicas proyectan a la lámina I son positivas a péptidos como la calcitonina y la sustancia P.
- Las fibras C no peptidérgicas proyectan a la lámina II y se unen a isolectina B4.

No está clara la función sensitiva de estas fibras en la distensión vesical pero se sugiere que están íntimamente relacionadas con la continencia urinaria y el reflejo de la micción (Yoshimura et al. 2003).

Se ha demostrado en estudios en animales que las propiedades de las neuronas aferentes del nervio pélvico que inervan a la uretra proximal (velocidad de conducción 20 m/s) son similares a las que inervan a la vejiga urinaria y son predominantemente fibras C. Las neuronas aferentes que inervan a la uretra distal y al esfínter externo (velocidad de conducción 45 m/s) son mayoritariamente de fibras A δ y algunas de fibras C (Yoshimura et al. 2003).

Los receptores vesicales son en realidad proteínas que le dan a las células del urotelio propiedades semejantes a neuronas sensoriales (Birder and Andersson 2013) ya que usan diversos mecanismos de transducción de señales para detectar estímulos fisiológicos. Las células uroteliales también interactúan con las otras células vesicales (miocitos, células intersticiales de Cajal, terminaciones nerviosas libres) a través de mecanismos autocrinos o paracrinos (Figura 7) (Birder and Andersson 2013; Andersson 2011).

Algunos receptores moleculares (receptores/canales iónicos) que han sido identificados en el urotelio incluyen a receptores de bradicininas (NK1, NK2, NK3), factor de crecimiento nervioso (TrkA), purinas (P2X y P2Y), norepinefrina (α y β), acetilcolina (M1, M2, M3, M4, M5 y nicotínicos) (Birder and Andersson 2013; Andersson 2011) y canales iónicos llamados TRP o Receptores Potenciales Transitorios (TRPV1, TRPV4, TRPA1, TRPM8) (Tabla 2) (Nilius et al. 2007). El botox disminuye

La superfamilia de canales TRP tiene un importante papel en la aferencia vesical, tanto en la función normal como en estados patológicos. Los canales TPR consisten en 6 segmentos trans-membrana que sirve para el flujo iónico de calcio y son sensores activados por una infinidad de estímulos (Ogawa et al. 2015).

Resulta interesante observar una distribución estratificada de los receptores muscarínicos en la vejiga urinaria (Andersson 2011). En el urotelio sólo se observan receptores M2 (inhibidores) en las células sombrilla y M1 (excitatorios) en las células basales. Los M3 (excitatorios) y M4 (inhibitorios) se encuentran distribuidos homogéneamente en todas las capas, mientras que los receptores M5 (excitatorios) disminuyen progresivamente desde la superficie externa.

En las células intersticiales de Cajal se encuentran sólo receptores M3 pero en el detrusor hay receptores M2 (70%), M3 (20%) y M1 (10%). Finalmente, las terminales nerviosas no poseen receptores M1 y M5, pero sí M2, M3 y M4. Es posible que esta distribución estratificada sirva para el control autocrino de la producción no neural de acetilcolina urotelial, o que tenga una función paracrina para estimular a las terminaciones nerviosas subyacentes (Andersson 2011).

Cuando la célula urotelial es activada por estímulos mecánicos o químicos liberan sustancias químicas como óxido nítrico (NO), acetilcolina (Ach), prostaglandinas, Substancia P y ATP, las cuales tienen efecto inhibitorio o excitatorio en nervios aferentes localizados cerca del urotelio. En la Tabla 1 se describen algunos de estos receptores, su localización y función (Birder and Andersson 2013; Andersson 2011).

Tabla 1. Receptores localizados en aferentes vesicales

Receptor	Estímulo/agonista	Localización	Papel Fisiológico
TRP V1*	Calor (>43°C), bajo pH, ATP, capsaicina, resiniferatoxina.	Fibras C GRD, terminales, urotelio, detrusor	Nocicepción
TRP V4	Osmolaridad, presión, calor moderado (>24°C),	Fibras C GRD, terminales, urotelio	Sensor de Presión y osmolaridad
TRP A1	Frío nocivo, sensor mecánico	Fibras C GRD, terminales	Sensor mecánico y de frío nocivo
TRP M8	Frío (8-28°C), mentol	fibras Aδ y fibras C, GRD, terminales	Sensor de frío
P2X2	ATP	Fibras C GRD, terminales urotelio	Mejora el disparo aferente, nocicepción
P2X3*	ATP	Fibras C GRD, terminales, urotelio	Mejora el disparo aferente
M3	Acetilcolina	Fibras C GRD, terminales, detrusor	Mejora el disparo aferente
M2	Acetilcolina	Fibras C, médula espinal	Efecto inhibitorio de la micción
Receptores de prostaglandina E	Prostaglandinas	Fibras C	Incrementa el disparo aferente vesical y la sensibilización por acción en canal NaV1.9
Neurokininas (NK) Receptores NK2, NK3	Taquicininas	Fibras C GRD, terminales, detrusor	NK1 respuesta nociceptiva NK2 mejora contracción del detrusor NK3 inhibe reflejo de la micción
TrkA (neurotrofinas)	Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Fibras Aδ y fibras C (grd, terminales)	Responsable de crecimiento, diferenciación y supervivencia del nervio. Participa en dolor crónico después de lesión vesical
Receptores de serotonina/ 5-HT	Serotonina/ 5-HT	Fibras Aδ y fibras C (GRD, terminales)	En receptores medulares inhibe la relajación del cuello vesical y la uretra
Guanilato ciclasa	Óxido nítrico (NO)	Aferentes, urotelio, células intersticiales de Cajal	Inhibe el disparo aferente

Tomado de Birder and Andersson 2013; Ogawa et al. 2015).

La información de los receptores sensoriales vesicales es enviada a través de fibras A δ y fibras C a la médula espinal, en donde activan reflejos (Chen et al. 2001) que reclutan a neuronas del núcleo somático de Onuf para activar al esfínter externo de la uretra y mantener así el cerrado uretral (reflejo Guardián). En la médula espinal, las neuronas aferentes secundarias proyectan la información a sitios supra-espinales tales como áreas corticales (Blok et al. 1997; Kanai and Andersson 2010).

Hay que recordar que la toma de decisión de orinar involucra múltiples áreas corticales (Shy et al. 2014; Blok et al. 1997). Una vez que el individuo ha decidido que se lleve a cabo la micción (Shy et al. 2014) se activan vías descendentes corticoespinales que activan al detrusor y facilita la relajación esfinteriana. Terminada la micción la actividad del circuito nervioso de la micción vuelve al modo de llenado vesical (Valentino et al. 2011; Rickenbacher et al. 2008).

Tal como se mencionó antes, las vías nerviosas que controlan la función del TUI se organizan como un circuito simple de encendido/apagado, con intercomunicación entre el cerebro y las vísceras pélvicas que mantienen un equilibrio recíproco entre la vejiga urinaria y la uretra (Valentino et al. 2011). Durante el llenado vesical la presión intravesical se mantiene baja y relativamente estable cuando el volumen se mantiene por debajo del umbral que induce la micción. La acomodación y el almacenamiento vesical es un proceso relativamente pasivo que depende de las propiedades visco-elásticas del detrusor y de la pasividad de la vía eferente parasimpática.

El almacenamiento vesical también se facilita por reflejos simpáticos mediadores de inhibición de la actividad vesical (receptores β_3 inhiben la contracción en el cuerpo de la vejiga), cierre del cuello vesical y contracción de la uretra proximal (receptores α_1 , activan la contracción y contribuyen a la continencia) (de Groat et al. 2015). Además, durante el llenado vesical aumenta la actividad eléctrica del esfínter externo debido al incremento en el disparo del nervio pudiendo, lo que estimula receptores nicotínicos para acetilcolina, lo que eleva el tono muscular y la resistencia a la salida de orina, contribuyendo así al mantenimiento de la continencia urinaria.

La fase de almacenamiento puede ser cambiada a fase de micción de manera voluntaria o involuntaria. La micción involuntaria puede observarse en la vejiga infantil. Cuando el volumen vesical rebasa el umbral de micción se incrementa el disparo de la vía aferente por activación de los receptores a estiramiento vesical, lo que activa la vía parasimpática sacra e inhibe las vías simpática y somática. Así, la fase de vaciamiento consiste en relajación del esfínter y contracción vesical, con incremento de la presión intra-vesical y la consecuente expulsión de orina (Figura 8).

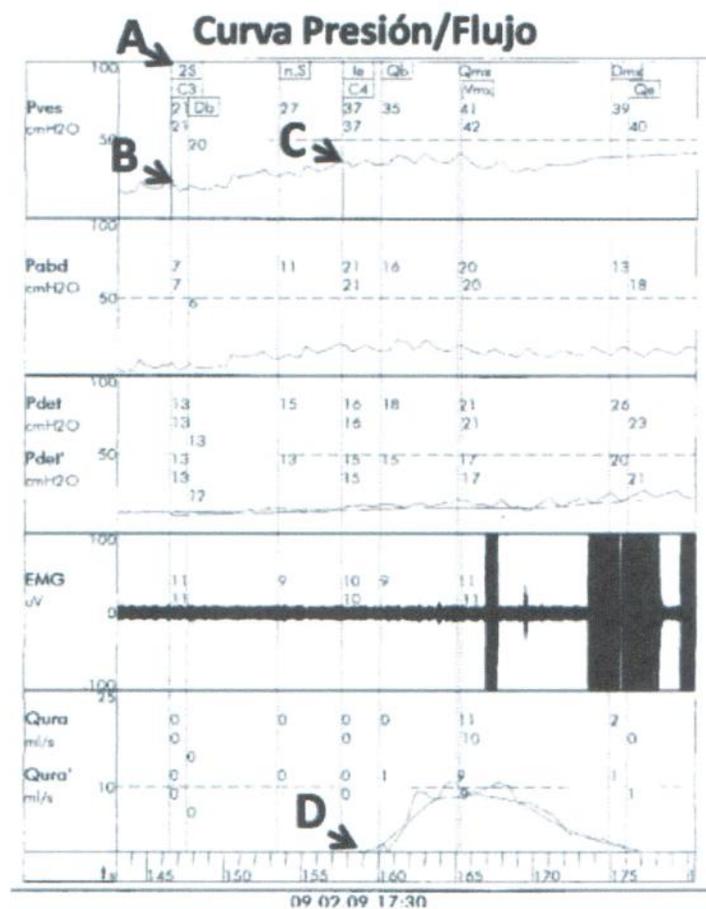


Figura 8. Curva de Cistometría en paciente del Centro de Urología Avanzada CURA, con síndrome de vejiga hiperactiva. A. Deseo Miccional. B. Elevación de la presión intravesical. C. Umbral de Micción. D. Se inicia el vaciamiento vesical. El registro de urodinámica multicanal incluye: Pves. Presión Vesical; Pabd. Presión intra-abdominal; Pdet. Presión del detrusor; EMG. Electro-miografía del esfínter vesical externo; Qura. Volumen miccional.

La relajación de la uretra es mediada por reflejos parasimpáticos que liberan óxido nítrico, así como por eliminación del impulso excitatorio adrenérgico y somático (nicotínico) de la uretra (de Groat, et al. 2015; de Groat and Yosimura 2010; Valentino et al. 2011).

2. Antecedentes

2.1. Síndrome de Vejiga Hiperactiva

La Sociedad Internacional de Continencia (SIC) ha definido al Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVH) como "La urgencia urinaria, habitualmente con frecuencia urinaria y nocturia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia, en ausencia de infección del tracto urinario u otra patología obvia" (Haylen et al. 2010).

El SVH es un problema de salud pública en virtud de su elevada prevalencia en adultos de 18 a 70 años (del 8% al 17% de hombres y 20% a 30% de mujeres) (Coyne et al. 2013). Tiene un alto impacto social y económico debido a que incapacita a quien lo padece para las actividades de la vida diaria y es así una condición médica crónica que implica cuidados y tratamientos prolongados (Coyne et al. 2015).

Sexton et. al. (2011) reportaron que la prevalencia del SVH en el grupo de 65 años y más fue de 46.9% en hombres y 61.0% en mujeres (Sexton et al. 2011).

2.11 Etiología. El origen del SVH puede depender del daño neurológico relacionado principalmente con la edad y su asociación con el género (Coyne et al. 2013). Estudios en animales han mostrado que la hiper-excitabilidad de las fibras C aferentes vesicales podría explicarse por la disminución en el umbral del pico de activación y a un patrón de disparo tónico debido a disminución en la corriente de K^+ tipo A transitoria (Takahashi et al. 2013). Por ejemplo, las micciones involuntarias pueden reaparecer por lesión neurológica central o periférica tales como trastornos metabólicos de la diabetes mellitus, lesión traumática obstétrica o postquirúrgica, cambios degenerativos en la enfermedad de Parkinson a trauma del SNC con pérdida de la inhibición de los centros supraespinales (Cuerva González et al. 2011; Rickenbacher et al. 2008; de Groat et al. 2015). La micción involuntaria también se puede presentar debido a lesión tisular local del urotelio y/o del detrusor, como en el caso de la retención urinaria y la sobredistensión vesical (Munoz et al. 2011), la cistitis bacteriana, la radiación y la cistitis química por quimioterapia. Estos eventos transforman las contracciones descoordinadas espontáneas del detrusor a bajos volúmenes ("ruido aferente") en contracciones coordinadas. Así, la

hiper-excitabilidad del detrusor y urotelio pueden ser consecuencia de la activación de nervios aferentes a un umbral anormalmente bajo (Takahashi et al. 2013) e inducir el reflejo de micción incontrolable y sensación de urgencia (Sugaya et al. 2005; Kanai and Andersson 2010; Yosimura et al. 2014; Yoshimura et al. 2003; Munoz et al. 2011; Boone and Munoz 2015).

La historia clínica y los estudios complementarios pueden orientar sobre el origen del SVH, pero en algunos ocasiones la causa no es clara y se considera como SVH idiopática. En estos casos se ha propuesto un origen miógeno, debido a que los miocitos se encuentran en estado hiper-excitable con tendencia a difundir entre las células el impulso eléctrico (Fowler et al. 2008) o por hipersensibilización de los receptores sensoriales vesicales. También se ha observado alteración en las conexinas 45 y 43, super-sensibilidad a acetilcolina y respuesta purinérgica alterada (Kanai and Andersson 2010; John et al. 2009; Ferguson et al. 2015).

Levin et. al. (2000), al estudiar vejigas de humanos y conejos encontraron que la descompensación vesical secundaria a la obstrucción infravesical crónica se debe a cambios anatómicos y funcionales, incluyendo hipertrofia del detrusor e infiltración de tejido conectivo con la subsecuente sustitución muscular por colágeno, denervación vesical, disminución de los niveles de la bomba de recaptura de calcio (SERCA) en el citoplasma de las fibras musculares y disfunción mitocondrial. Todo ello provocó una respuesta anormal al estímulo colinérgico (Levin et al. 2000; Ferguson et al. 2015) e hiperactividad del detrusor por liberación urotelial de ATP, lo que aumentó el disparo aferente, así como hipocontractilidad por el daño muscular (Ferguson et al. 2015; Munoz et al. 2011).

Griffiths et. al. (2008) han mostrado cambios en la actividad de la Corteza Prefrontal y Sistema Límbico en pacientes con SVH. Encontraron en pacientes con vejiga llena una disminución en la activación de estas áreas inhibitorias del reflejo de la micción, lo que no ocurre en individuos sanos (Griffiths and Tadic 2008).

2.1.2 Diagnóstico. La vejiga hiperactiva se diagnostica por la presencia de síntomas tales como urgencia urinaria, frecuencia urinaria, nocturia e incontinencia urinaria de urgencia, así también por clínica, la exploración física y el diario vesical (Parsons et al. 2007; Burton et al. 2012; Haylen et al. 2010). También se aplican cuestionarios que evalúan los síntomas como el cuestionario OAB-q SF Parte A de 6 preguntas, que califica de 0 a 100 puntos la severidad del SVH (Anexo A) (Coyne et al. 2015; Gormley et al. 2015) (Blaivas et al. 2007). Así entonces, cuando el paciente informe como un problema la presencia de los síntomas de frecuencia urinaria y urgencia, con o sin incontinencia, en ausencia de infecciones del TUI u otra patología obvia, el paciente debe ser diagnosticado con vejiga hiperactiva (Gormley et al. 2015).

La frecuencia urinaria (polaquiuria) ha sido definida por SIC como "la queja del paciente que considera que orina más veces durante el día de lo que previamente consideraba normal". Mientras que urgencia es "el deseo súbito e irresistible de vaciar la orina, difícil de aplazar".

La nocturia se define como "suspender el sueño una o más veces por la necesidad de orinar" (Haylen et al. 2010). Debe diferenciarse la nocturia de la poliuria, lo cual es posible usando el diario vesical (Pérez-Martínez and Vargas-Díaz 2009) ya que los volúmenes elevados de orina provocan "falsa nocturia" (nocturia por poliuria), la cual se caracteriza por volúmenes de orina normales o elevados en cada micción, a diferencia de los bajos volúmenes que se presentan en la vejiga hiperactiva (Pérez-Martínez and Vargas-Díaz 2009; Gormley et al. 2015).

La SIC considera poliuria al volumen orinado igual o mayor de 2.8 litros en 24 horas. La poliuria se presenta con cierta frecuencia en las enfermedades cardiovasculares y en algunas enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus (Gormley et al. 2015). Los estudios con diario vesical que incluyen la sub-escala de urgencia (0=sin urgencia; 1=leve; 2=moderado; 3=severo) han sido publicados como una herramienta útil para la evaluación más específica del SVH (Zinner et al. 2005). Así, el diario vesical da una evaluación adecuada de la sensación vesical, especialmente referente a la urgencia, por lo

que es recomendable su uso (Wachter and Wyndaele 2003; Parsons et al. 2007; Pérez-Martínez and Vargas-Díaz 2009).

Mediante la historia clínica y la exploración física es posible identificar condiciones que pueden provocar hiperactividad del músculo detrusor tales como la obstrucción infravesical por hiperplasia prostática en el hombre, así como el prolapso de órganos pélvicos en la mujer (Haylen et al. 2010; Cuerva González et al. 2011), y en ambos sexos la estenosis de uretra y las infecciones del tracto urinario inferior. Deben descartarse trauma del sistema nervioso periférico y/o central que también provocan hiperactividad del músculo detrusor y disfunción del esfínter uretral externo.

En el diagnóstico también se usan otros estudios de laboratorio y gabinete tales como urodinamia, urocultivo y microscopia del sedimento urinario. El residuo vesical postmicción puede medirse con ultrasonido o cateterismo uretral. La urodinamia es capaz de demostrar la hiperactividad del detrusor, las contracciones no inhibidas y la disminución de la capacidad funcional vesical, así como el umbral del primer deseo miccional (Shy et al. 2014; Kabay et al. 2009).

2.1.3 Tratamiento. Los síntomas del SVH son en raras ocasiones curados, pero a menudo los tratamientos pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida. Al elegir el tratamiento debe de tenerse en cuenta lo invasivo del procedimiento, la duración del mismo y la severidad de los posibles efectos adversos, así como su reversibilidad.

Los tratamientos han sido divididos en tres grupos:

La primera Línea de Tratamiento es la terapia conductual, la cual se refiere a instruir a los pacientes en el control de los síntomas mediante biofeedback o retroalimentación vesico-esfinteriana, reentrenamiento de la musculatura del piso pélvico (Bø et al. 1990), micciones con horario, control de peso, evitar el tabaquismo y medidas dietéticas (evitar irritantes vesicales como caféina, picante, endulzantes artificiales, bebidas carbonatadas) (Dasgupta et al. 2009). La rehabilitación mediante ejercicios de la musculatura del piso pélvico ha mostrado resultados variables. Los efectos curativos

dependen muchas veces de la constancia de los pacientes y sus cuidadores para realizar los ejercicios (Bø et al. 1990).

La segunda línea de tratamiento es la administración de fármacos, la cual se refiere a la administración de medicamentos, agonistas β 3-adrenérgicos y anti-muscarínicos. Son la forma de tratamiento más utilizada sin embargo adolecen de seguridad y eficacia ya que provocan numerosos efectos adversos (Hood and Andersson 2013; Mayer 2010) lo que impide su uso debido a enfermedades concomitantes o por el peligro de efectos adversos devastadores. Se han reportado efectos adversos como la sequedad de mucosas, trastornos gástricos, constipación, retención urinaria, visión borrosa, glaucoma y taquicardia, entre otros (Gormley et al. 2015). Otras desventajas del uso de medicamentos son su costo elevado y uso crónico, pues no han demostrado efectos “curativos”. Su efecto puede durar horas, o días en el mejor de los casos, y no se recomienda su uso en pacientes debilitados o con fragilidad (Mayer 2010; Gormley et al. 2015).

La tercera Línea de Tratamiento incluye la Onabotulinum toxina A por inyección intra-detrusor (Mayer 2010). La inyección intra-detrusor de la Onabotulinum toxina A (100 unidades) ha sido ampliamente utilizada para el control sintomático del SVH (Hood and Andersson 2013; Kanai and Andersson 2010). Se trata de una toxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum* que tiene 7 subtipos, de ellos el subtipo A tiene mayor duración de acción y es clínicamente más relevante. Hay tres formas comerciales: Abobotulinum toxina A, Incobobotulinum toxina A y Onabotulinum toxina A, esta última tiene mayor potencia. El mecanismo de acción incluye la escisión de las proteínas de unión involucradas en el mecanismo de fusión de las vesículas sinápticas a la membrana del citoplasma, mecanismo necesario para la liberación del neurotransmisor. Las proteínas de unión (el complejo neuronal SNARE) incluyen SNAP25, sinaptobrevina (proteína de membrana asociada a vesícula) y syntaxina. La Onabotulinum toxina A escinde el SNAP25, formando un complejo SNARE inactivo. En el músculo estriado se produce parálisis por inhibición de la liberación de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas motoras colinérgicas.

En la vejiga humana se ha demostrado la expresión de SNAP25 en las fibras parasimpáticas, simpáticas y fibras sensoriales. El bloqueo de la liberación de acetilcolina, se piensa juega un papel esencial en la hipocontractilidad o en la acontractilidad del detrusor que sigue a la inyección de Onabotulinum toxina A en la vejiga urinaria.

Aproximadamente la mitad de las fibras sensoriales peptidérgicas vesicales expresan SNAP25 y son afectadas por la Onabotulinum toxina A, de tal manera que puede inhibir la liberación desde las fibras sensoriales del SNC y del sistema nervioso periférico, y se ha encontrado que reduce el disparo de las aferentes vesicales y la liberación antidrómica de neuropéptidos (Hood and Andersson 2013). Aunque no se ha observado inmuno-reactividad a SNAP25 en las células uroteliales su función se modifica después de la inyección de Onabotulinum toxina A y disminuye la expresión del receptor para ATP, el receptor P2X3, así como capsaicina y el TRPV1 (Tabla 1) (Hood and Andersson 2013; Kanai and Andersson 2010; Apostolidis et al. 2005). Las desventajas de la inyección de toxina botulínica incluyen el costo, la duración de 6 meses del efecto y la retención urinaria por hipocontractilidad del detrusor post-inyección. Una cuarta línea de tratamiento del SVH es la neuromodulación.

2.2. Neuromodulación

La neuromodulación ha mostrado resultados alentadores (Wibisono and Rahardjo 2015). Dependiendo de la técnica empleada se han observado efectos curativos del SVH a corto plazo (van Balken, Vergunst, and Bemelmans 2004) y requerimiento de tratamientos adicionales a mediano y largo plazo. Las diferentes técnicas son efectivas para controlar la hiperactividad del detrusor y se aplican con seguridad y dignidad para el paciente (Zhu et al. 2016).

La neuromodulación es una propiedad del sistema nervioso para regular o modificar los impulsos eléctricos que fluyen a través del tejido nervioso, excitándolos o inhibiéndolos (Abejón and Reig 2003). El mecanismo de acción de la neuromodulación por estimulación eléctrica del nervio tibial posterior no ha sido entendido del todo, sin embargo su acción ha sido ubicada en las diferentes vías ascendentes/descendentes y en

las regiones supraespinales, especialmente en las áreas de actividad de aprendizaje. El efecto crónico de la electroestimulación puede resultar en plasticidad del SNC con efectos demostrables después de la aplicación de los pulsos eléctricos (Amend et al. 2011; Finazzi-Agro et al. 2009).

Se ha analizado el efecto de la estimulación nerviosa sobre la actividad vesical de animales de laboratorio (Ingersol & Joves; 1957) y se han reportado casos de pacientes tratados con electro-estimulación. Hoy día existen diferentes dispositivos y técnicas de neuromodulación eléctrica para el tratamiento de disfunciones urinarias femeninas.

Para inducir la micción en pacientes con problemas de vaciamiento vesical la corriente eléctrica se puede aplicar directamente a la vejiga urinaria, al urotelio (electro-estimulación intravesical) o al músculo detrusor (electro-estimulación vesical). La corriente eléctrica provoca una sensación miccional urgente, contracción del detrusor y micción espontánea (Van et al. 2004).

Desde 1977, para tratar pacientes con incontinencia urinaria asociada a vejiga hiperactiva se realiza electro-estimulación transvaginal. Después se desarrollaron otras técnicas como la electro-estimulación clitoral, electro-estimulación de raíces sacras y del nervio tibial posterior (Van et al. 2004).

En la electro-estimulación transvaginal la corriente eléctrica presumiblemente activa a las neuronas sensoriales del nervio pudendo, quienes a nivel central hacen sinapsis con circuitos que inhiben al detrusor activando a las neuronas preganglionares simpáticas.

La electro-estimulación del clítoris (Van et al. 2004) inhibe la contracción vesical, por lo que se presume que con esta técnica se estimula al sistema simpático beta-adrenérgico, o a interneuronas espinales que liberan neurotransmisores inhibitorios como glicina o ácido gama-amino-butírico. La principal desventaja de esta técnica es que requiere de elevados niveles de intensidad (miliAmperes) de electro-estimulación, lo que produce incomodidad y dolor.

La electro-estimulación de raíces sacras requiere de la implantación quirúrgica de electrodos de aguja en el foramen sacro 3 y de un estimulador subcutáneo que al ser

activado inhibe circuitos espinales y supraespinales involucrados en el reflejo de la micción (Braun et al. 2002; Amend et al. 2011; Van et al. 2004). La neuromodulación sacra requiere un dispositivo especial y un procedimiento quirúrgico muy costoso.

Aunque las técnicas descritas han mostrado un efecto positivo sobre la continencia urinaria de pacientes con vejiga hiperactiva, el hecho de que la aplicación del estímulo implica que la invasión de áreas púbicas (hay que insertar los electrodos en la vagina o en el clítoris), reduce el número de pacientes que aceptan la terapia. Por lo que la estimulación más aceptada es la electroestimulación del nervio tibial posterior.

Estudios en humanos y animales han mostrado que la respuesta vesical a la estimulación eléctrica del nervio pudendo es altamente dependiente de la frecuencia (excitación vesical 20 Hz o más, inhibición de 3 a 15 Hz) (Yoo et al. 2009; Mcgee and Grill 2016).

2.3. Electro-estimulación del Nervio Tibial Posterior

Una técnica alternativa a la estimulación sacra que ha mostrado ser efectiva como terapia en pacientes con vejiga hiperactiva es la electro-estimulación del Nervio Tibial Posterior (NETP). McGuire et. al. (1983) describieron que la electro-estimulación del nervio tibial posterior inhibe hiperactividad del detrusor en monos (McGuire et al. 1983) y en humanos con lesión medular (Stoller 1999). Usando estudios urodinámicos, Kabay et. al. (2009) demostraron que la NETP disminuye de manera inmediata la hiperactividad del detrusor y eleva el umbral del primer deseo miccional de 145.2 a 244.7 cc. La capacidad vesical también se elevó desde 204.8 cc hasta 301.2 cc (Kabay et al. 2009). Este conocimiento fue relevante en la práctica clínica y estableció la utilidad del tratamiento de NETP para pacientes con vejiga hiperactiva.

El nervio tibial posterior es un nervio somático. Es la rama principal del nervio ciático y contiene fibras mixtas sensoriales y motoras que se originan en los segmentos medulares L5-S3, que son los mismos segmentos espinales de la innervación parasimpática de la vejiga y del nervio pudendo (de Groat and Tai 2015; Vandoninck et al. 2004) (Figura 9).

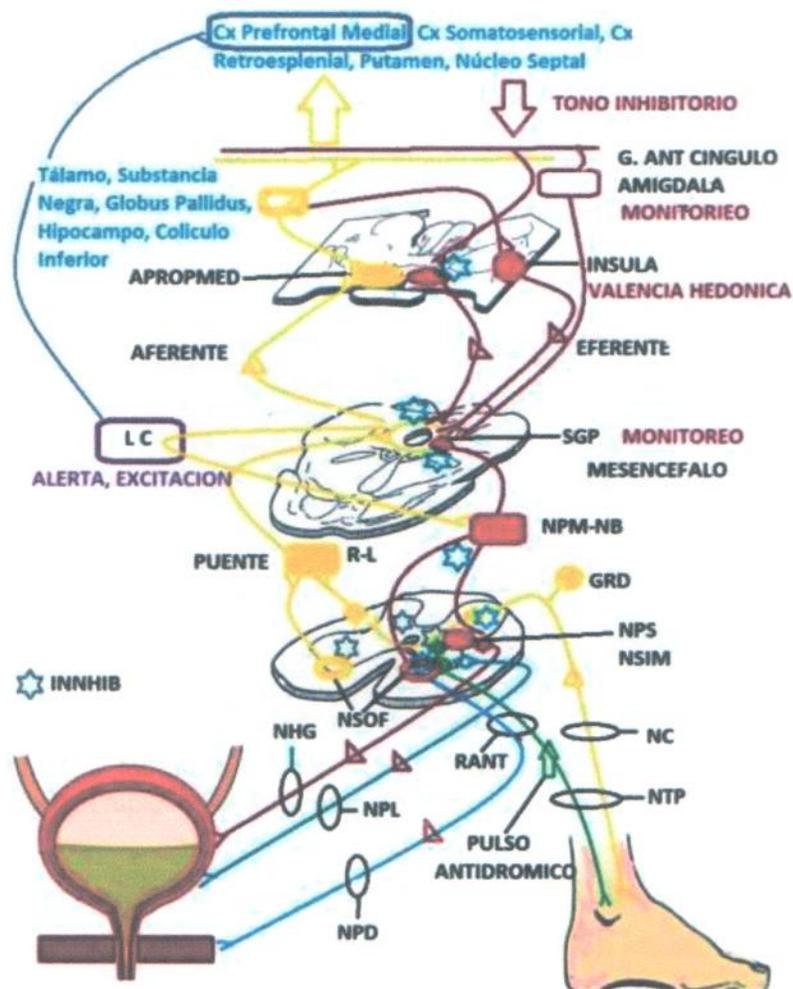


Figura 9. Vías hipotéticas del Nervio Tibial Posterior y sus relaciones con los nervios pélvico y pudendo. **NTP.** N. tibial posterior (L5-S3); **Líneas amarillas.** Vía aferente; **Líneas verdes.** Pulso tibial antidrómico. **NC.** N. Ciático; **GRD.** Ganglio de raíz dorsal; **NPS.** Núcleo parasimpático sacro; **NSIM.** Núcleo simpático lateral; **NSOF.** Núcleo somático de Onuf; **Líneas rojas.** Tono inhibitorio; **NHG.** N hipogástrico; **NPL.** N. Pélvico (S2-S4); **Líneas azules.** Tono Inhibitorio inmediato (efecto medular agudo); **RANT.** Raíz medular anterior; **NPD.** N. Pudendo (S2-S4); **INNIB.** Interneuronas inhibitorias; **NPM-NB.** Núcleo pontino de la micción (N. Barrington); **R-L.** Región L (Centro pontino de continencia); **SGP.** Substancia gris periacueductal; **LC.** Locus ceruleus (Principal núcleo adrenérgico encefálico); **APROPMED.** Área peóptica medial del tálamo; **Líneas violeta.** Tono adrenérgico excitatorio a la corteza cerebral.

La técnica de electro-estimulación del NTP (Stoller 1999) se realiza con un electrodo de aguja (7.6 cm de largo, calibre 34 G) que se inserta 3 a 4 cm de profundidad en un punto 5 cm cefálico al maléolo interno y justo detrás del borde posterior de la tibia (Figura 9), en punto de acupuntura china llamado *Sanyinjiao* o *spleen-6* (*Sp-6*) (Chang et al. 1998; Peters and Burks 2009), y se conecta a un neuro-estimulador eléctrico (Figura 10).

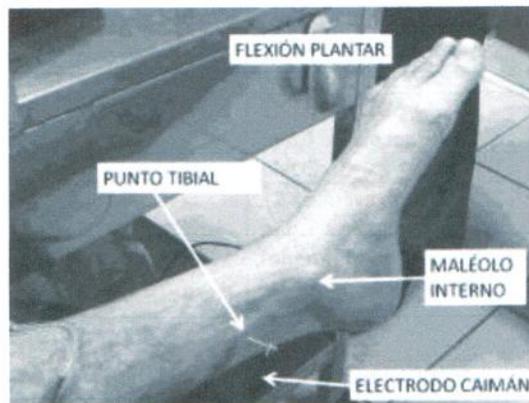


Figura 10. Estimulación del Nervio Tibial Posterior en paciente con síndrome de vejiga hiperactiva del Centro de Urología Avanzada CURA.

El efecto de la NETP sobre la sintomatología del SVH ha sido positivo, con una respuesta del 31.3% a 81.8% (Wibisono and Rahardjo 2015). Mediante el estudio de los potenciales evocados somato-sensoriales (PESS) se ha demostrado en humanos con SVH tratados por 30 minutos con NETP una duración del efecto en los centros supraespinales hasta 24 horas después de la NETP (Finazzi-Agro et al. 2009).

Se ha observado una duración del efecto de 12 sesiones de NETP hasta de 24 meses, especialmente en la frecuencia urinaria y la nocturia (Peters et al. 2013). Al comparar el efecto de la NETP con antimuscarínicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el control de los síntomas, pero sí en la satisfacción y efectos curativos reportados mejores en la NETP. Este procedimiento tiene efectos adversos prácticamente nulos (Peters et al. 2009); sin embargo, el protocolo de

tratamiento tiene gran variabilidad en su duración, número de sesiones y la frecuencia del tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Distintos protocolos de tratamiento usados para NETP

Referencia	Fe	Ma	Seguimiento	Protocolo	Resultado	Diferencia por género
Finazzi-Agrò et al. 2010 n=35	35	0	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 3 x semana vs placebo	Respuesta 70.5%	NR
Finazzi 2005 n=16	16	0	No específica	12 sesiones de 30 min, 3 x semana vs placebo	Respuesta 75%	NR
Peters et al. 2010 n=220	174	46	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 1 x semana vs placebo	Cambio 54.5% IQoL	NR
Orbit 2010 n=100	94	6	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 1 x semana vs tolterodina	Cura 79.5% vs mejoría 52.4% en tolterodina	NR
Preyer et al. 2015 n=36	36	0	3 meses	12 sesiones de 30 min, 1 x semana vs tolterodina	Mejoría 27.78% IUU vs 11.11% en tolterodina	NR
Van der Pal 2006 n=30	26	4	4 semanas	12 sesiones de 30 min, 3 x semana	Mejoría 55.25% IUU	NR
Congregado 2004 n=51	51	0	21 meses	10 sesiones de 30 min, 1 x semana	Mejoría 54.05% IUU	NR
Govier et al. 2001 n=53	?	?	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 1 x semana	75% de éxito Reducción FU	NR
Nuhoglu 2005 n=35	35	0	12 meses	10 sesiones de 30 min, 1 x semana	Recuperación 100%	NR
Finazzi Agrò et al. 2005 n=35	28	7	12 semanas	12 sesiones de 30 min x sesión: A. 1/semana B. 3/semana	Éxito 64.7%(A) 66.66%(B)	NR
Stoller 1999 n=90	?	?	5.1 años	10 sesiones de 20-30 min, 1 x semana	Éxito en 81% casos	NR
Van Balken 2006 N=83	60	23	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 1 x semana	Mejoría 50% IUU	NR
Vandoninck 2003 n=35	25	10	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 1 x semana	69% IUU 57% nocturia	OR 0.47 S/diferencia
Vandoninck 2004 n=39	27	12	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 1 x semana	59% Mejoría subjetiva	NR sin análisis
Van Balken 2001 N=37	27	10	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 1 x semana	59.45% mejoría subjetiva	NR
Peters et al. 2009 n=100	96	4	12 semanas	12 sesiones de 30 min, 1 x semana vs tolterodina	Cura 79.5% vs 54.8% tolterodina	NR
Peters et al. 2013 n=50	39	11	24 meses	12 sesiones de 30 min, 1 x semana vs Placebo, luego 1 x 2semanas (2)	82.4% mejoría sin diferencia semana 13 vs 24	NR

				1 x 3 semanas (2) 1 x 4 semanas (1)	meses	
Vecchioli-Scaldazza 2013 n=40	40	0	3 meses	12 sesiones de 30min, 2 x semana luego solifenacina, vs viceversa	20% de mejoría en PTNS vs 12.5% en solifenacina	NR
Yoong et al. 2010 n=43	43	0	6 semanas	6 sesiones 30 min 1 x semana	69.7% Respuesta	NR
Breda et al. 2017	13	2	3 meses	6 sesiones x semana de 30 min	92.85% Respuesta	NR

Siglas Usadas: n = número de casos; NR = no reporta. FU= frecuencia urinaria; IUU = incontinencia urinaria de urgencia; IQoL = índice de calidad de vida, Fe = femenino, Ma = masculino (modificado de Burton et. al. 2012 y Gaziev et. al. 2013).

La Tabla 2 muestra una amplia variedad de protocolos de tratamiento de NETP por ejemplo, de 1 a 3 veces por semana, 10, 12 sesiones o a libre demanda.

Yoong et. al. (2010) reportó 69.7% de respuesta en 43 mujeres con SVH, usando sólo 6 sesiones de NETP (Yoong et al. 2010), pero no hay otros reportes que corroboren que la NETP con 6 sesiones es efectiva. Tampoco hay reportes que estudien el efecto del género en la respuesta a la NETP. Por otra parte, el término mejoría o éxito difiere entre los investigadores, algunos usan los parámetros urodinámicos, otros usan cuestionarios de calidad de vida, aunque la mayoría interpreta el diario vesical (Burton et al. 2012). Por ejemplo, para el concepto de "mejoría en incontinencia", la mayor parte de ellos considera "éxito" cuando el paciente reporta 50% de reducción en los episodios de incontinencia. Para la frecuencia urinaria, algunos consideran mejoría cuando disminuye a menos de 8 micciones en 24 horas (Burton et al. 2012; Gaziev et al. 2013; Vandoninck et al. 2004; Van Der Pal et al. 2006).

Con respecto al seguimiento, en todos los casos es corto (4 a 12 semanas), en la mayoría de los casos sólo dura el tiempo del tratamiento. El trabajo de Peters 2013 (Peters et al. 2013) y su reporte preliminar de 2010 (MacDiarmid et al. 2010) indica seguimiento desde 12 hasta 24 meses, pero en realidad se refiere a que los pacientes después de recibir 12 sesiones semanales de NETP recibieron "a libre demanda" un promedio de 1.3 sesiones de NETP por mes desde 12 hasta 24 meses después, con

respuesta al tratamiento de 96% hasta 84% respectivamente. El seguimiento más largo de casos de NETP es reportado por Stoller (Stoller 1999), con éxito del 81% al terminar las 10 sesiones, una por semana con duración de 20 a 30 minutos de NETP. Este autor describe que los pacientes de su grupo fueron tratados "a libre demanda" durante 5.1 años, pero no reporta el número de sesiones posteriores o los resultados, tampoco describe el género de sus pacientes. Surwit 2009 ha propuesto un manejo simultáneo para incontinencia urinaria de emergencia y mixta con NETP y ejercicios del piso pélvico, obteniendo respuesta clínica del 93% en 256 mujeres seguidas hasta 19 meses (Surwit et al. 2009).

Un punto importante al interpretar los resultados de los trabajos antes descritos es que los pacientes de estos estudios no respondieron a otros tratamientos, como el uso de antimuscarínicos, lo que apoya la idea de que la NETP es un tratamiento alternativo más eficaz que los medicamentos (Preyer et al. 2015).

El severo impacto económico del uso crónico de fármacos también hace atractivo el uso de la neuromodulación que tiene un costo mucho menor, con el esquema actual de hasta 12 sesiones (Coyne et al. 2014; Staskin et al. 2012), que puede ser reducido aún más, si se logra el mismo efecto terapéutico con un número menor de sesiones.

Los gastos per cápita relacionados con el SVH fueron de \$1,965.00 dólares americanos anuales en el año 2007 en EEUU, con una proyección de gasto anual per cápita para el año 2020 de \$1,969.00 dólares americanos (Coyne et al. 2014). El costo por sesión de NETP en EEUU (en dólares americanos) es de \$134.00, con un costo anual total de \$3,500.00 por servicios médicos. El gasto es menor si se compara con el costo de los medicamentos (\$200.00 mensual) y los servicios médicos, lo que suma en tres años un monto de \$9,600.00. Si a la NETP se le añade el retratamiento (aproximadamente 24 sesiones por \$3,216.00) se gasta un total de \$6,716.00, valor que sigue siendo menor al tratamiento farmacológico en el mismo periodo de tiempo (Staskin et al. 2012; Preyer et al. 2015), con la ventaja adicional de un grado mayor de satisfacción y sin efectos adversos (Preyer et al. 2015; Wibisono and Rahardjo 2015).

3. Justificación

El SVH es una condición médica crónica altamente prevalente que incapacita para la vida diaria y altera de manera significativa la calidad de vida de los pacientes (Coyne et al. 2006; Coyne et al. 2015).

Coyne et. al. (2013) reportaron que en 10,000 personas entre los 18 y 70 años en EEUU encuestadas por internet, la prevalencia de SVH fue del 8% al 17% de hombres (promedio 12.5%) y de 20% a 30% de mujeres (promedio 25%) (Coyne et al. 2013). En México, Cruz-Ruiz et. al.(2018) han reportado la prevalencia de 78% en mujeres y 66% en hombres en personas entre los 18 y 85 años (Cruz-Ruiz et al. 2018).

Las principales líneas de tratamiento para esta disfunción miccional son: La rehabilitación del piso pélvico, los medicamentos y la neuromodulación (Gormley et al. 2015). Los medicamentos son la forma de tratamiento más utilizada, sin embargo, provocan numerosos efectos adversos (Mayer 2010). Además, representa un impacto económico importante para los pacientes y sus familias (Coyne et al. 2014).

La neuromodulación ha mostrado resultados alentadores con escasos o nulos efectos adversos (Preyer et al. 2015; Wibisono and Rahardjo 2015), así como un grado de satisfacción mayor en los pacientes, comparado con el uso de medicamentos (Preyer et al. 2015; Wibisono and Rahardjo 2015; Burton et al. 2012). Dependiendo de la técnica empleada se han observado efectos duraderos a largo plazo (Van et al. 2004; K. M. Peters et al. 2010) En el caso de la NETP se ha mostrado una respuesta del 37.3% al 81.8%, mientras que en los pacientes tratados con placebo fue de 0% a 20.9%. Comparado con la respuesta de 54.8% en el grupo que uso antimuscarínicos y de 89.7% del grupo con tratamiento multimodal (Wibisono and Rahardjo 2015).

Se ha reportado la duración del efecto de la NETP hasta por 24 meses, especialmente en la frecuencia urinaria y la nocturia (Peters et al. 2013; Mayer 2010). También se ha reportado efecto inmediato en los parámetros urodinámicos por inhibición del detrusor (Kabay et al. 2009) así como un efecto duradero en los centros supraespinales hasta 24 horas después de la NETP (Finazzi-Agro et al. 2009) como un posible efecto de neuroplasticidad.

El tratamiento de NETP más frecuentemente usado es de 12 sesiones (Burton et al. 2012), pero un estudio ha mostrado resultados similares con la mitad de sesiones (Yoong et al. 2010). Sin embargo, aún no existen estudios controlados que definan el número mínimo de sesiones necesarias para que se observe un efecto terapéutico, ni tampoco se ha definido el efecto dependiendo del género.

En virtud de que se ha demostrado el efecto inmediato de la NETP en la inhibición del detrusor en el SVH y que los efectos en los centros supraespinales pueden demostrarse tan temprano como 24 horas después de la estimulación, es posible encontrar respuesta objetiva en los pacientes tratados con esta técnica durante las próximas 24 horas.

También se sabe que el efecto de la NETP puede durar hasta 24 meses, con un efecto superior a los medicamentos, sin los efectos adversos, con costo más bajo y un grado más elevado de satisfacción general de los pacientes. Sin embargo, aún no ha sido aclarado si la reducción en el número de sesiones tiene el mismo efecto terapéutico, tampoco la frecuencia de tratamiento más eficaz o el efecto de la NETP dependiendo del género.

Por lo anterior, en la presente tesis se investigó si el número mínimo de sesiones de NETP tiene un efecto terapéutico duradero y si el efecto de la NETP es dependiente del género.

4. Hipótesis

El efecto de la electro-estimulación del nervio tibial posterior en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva depende del número de sesiones y del género.

5. Objetivos

General

Determinar si el efecto terapéutico de la NETP en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva depende del número de sesiones y del género.

Específicos

Evaluar el efecto y la duración del efecto terapéutico usando una sesión y seis sesiones de NETP en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Determinar si el género de los pacientes de síndrome de vejiga hiperactiva influencia la respuesta terapéutica al tratamiento con NETP.

6. Metodología

6.1 Diseño Experimental

Se estudiaron a sesenta sujetos adultos, 30 de sexo femenino y 30 de sexo masculino, que presentaban síndrome de vejiga hiperactiva. A los pacientes se les registró diario vesical antes y después de la NETP tal y como se indica en la Tabla 3.

6.2. Población de Estudio

Sujetos mayores de 18 años, que asistieron al Centro de Urología Avanzada en Cd. Delicias, Chihuahua, durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017.

Tabla 3. Diseño Experimental

Tratamiento	Placebo de una Sesión	Grupo de una Sesión NETP	Grupo de 6 Sesiones NETP (3 por semana)	Total
Registro del Diario Vesical	PreTX, PostTX 24 hr, 30, 90 y 180 días	PreTX, PostTX 24 hr, 30, 90 y 180 días	PreTX, PostTX30, 90 y 180 días	
Mujeres	10	10	10	30
Hombres	10	10	10	30
Total	20	20	20	60

Se registró el diario vesical pretratamiento (**PreTX**) y postratamiento (**PostTX**).

6.3. Definición de Caso

Sujetos que asistieron al Centro de Urología Avanzada CURA, Cd. Delicias, Chihuahua, con frecuencia urinaria igual o mayor de 8 micciones en 24 horas, con calificación del cuestionario OAB-q SF primera parte (Anexo A) igual o mayor de 20 puntos del Score transformado (Coyne et al. 2015) que cumplieron con los criterios de inclusión.

6.4. Definición de Éxito Clínico o Terapéutico del Tratamiento

Para efectos de análisis del "éxito clínico o terapéutico del procedimiento de NETP" en este estudio se consideró tratamiento exitoso a la reducción en los síntomas $\geq 50\%$ en urgencia, nocturia e incontinencia, y reducción hasta 8 o menos micciones en

24 horas en la frecuencia urinaria, reportados en el diario vesical posterior al procedimiento.

6.5. Consideraciones Éticas

El presente estudio es de carácter intervencionista por lo que se les dio a conocer a los pacientes los riesgos a través de carta consentimiento informado (Anexo B), aclarando que podían retirarse del estudio y/o de tratamiento en el momento en que lo desearan. El presente protocolo fue sometido a consideración del Comité de Ética en Investigación (CEI) y fue aprobado con la siguiente recomendación: El CEI recomendó como pilar ético no incluir en el grupo placebo a individuos con severos síntomas e impacto en su calidad de vida.

6.6. Criterios de Selección de los Casos

Criterios de inclusión:

- Mujeres y hombres de 18 años de edad o mayores.
- Frecuencia urinaria en 24 h de 8 o más micciones.
- Tiempo de evolución del padecimiento de 6 o más meses.
- Sin respuesta a tratamiento farmacológico o contraindicación para éste.
- Calificación del cuestionario OAB-q SF primera parte (Anexo A) igual o mayor de 20 puntos del Score transformado (Coyné et al. 2015).
- Que acepte participar en el estudio y firme consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Cualquier tipo de infección urogenital.
- Enfermedad congénita genitourinaria.
- Individuos que por razones culturales, religiosas o mentales se encuentren impedidos para realizarse los estudios requeridos.
- Individuos que no acepten participar en el estudio, o que no firmen carta de consentimiento informado.

- Embarazo.
- Toma de medicamentos para SVH menor de 2 semanas antes de iniciar el estudio.

Criterios de Eliminación del análisis.

- Cualquier sujeto que aceptó participar y que por alguna razón le fue imposible completar los estudios.

6.7. Técnica de Muestreo

Técnica consecutiva aleatoria; reclutando a los sujetos que cumplieran con todos los criterios de inclusión y aceptaron participar, hasta completar al menos una tamaño de muestra acorde al diseño experimental. Por recomendación del CEI, ningún paciente con severo impacto en su calidad de vida fue incluido en el grupo placebo.

Los valores umbrales para el Grupo Placebo definidos en conjunto fueron:

- No más de 30 micciones en 24 horas sin otro síntoma
- No más de 9 episodios de urgencia en 24 horas sin otro síntoma
- Siempre y cuando el cuestionario de percepción del estado vesical tuviera un valor ≤ 3 puntos (Anexo A).

6.8. Análisis Estadístico

Análisis exploratorio de datos agrupados por sexo y edad.

Las Variables Independientes fueron:

- Tratamiento (NETP) con 3 niveles (Placebo, 1 sesión, 6 sesiones).
- Género con 2 niveles (Femenino, Masculino) (Tabla 3).

Las Variables Dependientes fueron:

- Frecuencia urinaria (número de micciones en 24 horas).
- Nocturia (número de veces que se despierta en la noche para orinar).
- Episodios de urgencia en 24 h.

- Episodios de incontinencia en 24 h.

Para determinar la normalidad de las series se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos normales se analizaron con ANOVA para mediciones repetidas, con prueba de Tukey como pos hoc, o con la prueba de t de student; pareada para determinar el efecto del tratamiento o no analizados pareada para la diferencia inter-género. Los datos no paramétricos se analizaron con la prueba de Friedman o la de "U" de Mann-Whitney. El valor de alfa fue de $p < 0.05$.

6.9. Metodología Operacional

6.9.1. A los pacientes se les realizó historia clínica y exploración física completa y fueron asignados a cada grupo (Ver Tabla 3).

- Grupo control (Placebo): 1 sesión.
- Grupo activo: 1 ó 6 sesiones (3 por semana).

6.10. Tiempo de Estudio y Programa de Actividades

6.10. 1. El tiempo de estudio fue del 1º de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2016:

- Visita M01.- Primera consulta, EF, HC, firma de consentimiento informado y uroflujometría con electromiografía, estudios de laboratorio. Instrucciones para llenado de diario vesical, cuestionario de calidad de vida y percepción del estado vesical.
- Visita M02.- Recolección del diario vesical, cuestionarios, resultados de laboratorio, electro-estimulación del nervio tibial posterior (NETP).
- Visita M1.- Veinticuatro horas posteriores a NETP, recolección del diario vesical, cuestionarios e interrogatorio sobre efectos adversos.
- Visita M2.- Un mes después de la última sesión, diario vesical y cuestionarios.
- Visita M3. Tres meses después de la última sesión, diario vesical y cuestionarios.
- Visita M6. Seis meses después de la última sesión, diario vesical y cuestionarios.

6.11. Diario vesical (Wachter and Wyndaele 2003; Parsons et al. 2007; Burton et al. 2012).

Todos los voluntarios fueron entrenados por la misma enfermera en la recolección de los datos y llenado de la bitácora pre-impresa que se les entregó (Haylen et al. 2010). Se incluyó un espacio para anotar la hora de ir a dormir, así como la hora de levantarse, para determinar el periodo de día y de noche. Todos los voluntarios fueron provistos de un recipiente aforado de 1000cc para hacer las lecturas de los volúmenes urinarios. El método para recolectar el diario fue cita programada con llamada telefónica. El límite de tiempo para aceptar el diario fue una semana a partir de la fecha fijada, después de ese tiempo se descartó el caso.

6.12. Técnica de Neuromodulación por Electro-Estimulación del Nervio Tibial (NETP)

NETP. Con el paciente en decúbito supino y las piernas semi-flexionadas, se identificó el punto tibial localizado a 5 cm cefálico del maléolo interno del pie en un punto inmediato al borde posterior de la tibia (Finazzi-Agrò et al. 2010). Con técnica aséptica se puncionó el Nervio Tibial Posterior usando una aguja para acupuntura de 7.62 cm de largo, calibre número 34, a 3 ó 4 cm de profundidad y se conectó el electrodo a un electro-estimulador neuromuscular EMS+2, STAODYN, (Stadyn, Inc, Longmont, Colorado. USA. 80502-1379). Se aplicó electro-estimulación en cada sesión durante 30 minutos, con corriente pulsada asimétrica que se ajustó de 1 a 10 mili Amperes (mA) hasta conseguir la respuesta fisiológica. La amplitud del pulso fue de 200 microsegundos y la frecuencia fijada a 20 Hertz, con 5 segundos de trabajo por 5 segundos de reposo. La respuesta fisiológica consistió en flexión plantar del primer dedo del pie y/o extensión en abanico de los dedos y/o sensación de parestesia en cara plantar y dorsal del pie con fasciculación de los dedos y/o del bíceps sural (Zecca et al. 2014).

NETP Placebo. Se identificó el punto tibial tal como se describió arriba pero sólo se introdujo la aguja sin pasar corriente. Aunque el electro-estimulador se encontraba encendido, ningún cable fue conectado (Peters et al. 2009).

Los recursos físicos y equipamiento se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Recursos Físicos y Equipamiento del Centro de Urología Avanzada

Un consultorio con una sala para NETP, con aire acondicionado.

Un laboratorio de urodinamia.

Agujas de acupuntura calibre 34, por 3".

Estimulador Neuromuscular EMS+2. Marca STAODYN, Staodyn, Inc, Longmont, Colorado. USA. 80502-1379.

7. Resultados

De los 60 voluntarios sólo 47 completaron el estudio. Dos mujeres suspendieron el estudio por embarazo. Dos hombres no firmaron el consentimiento informado y cuatro hombres y cinco mujeres no completaron los diarios vesicales.

7.1. Resultados del grupo de una sesión de NETP

Se estudiaron 45 casos (13 mujeres y 19 hombres) con SVH: el grupo de NETP (n=19, Qmax \geq 15cc/s) estuvo formado por 7 mujeres y 12 hombres y el grupo Placebo NETP (n=13, Qmax \geq 15cc/s) de 6 mujeres y 7 hombres.

La edad promedio de los pacientes fue de 49.90 ± 17.32 años, sin diferencia estadísticamente significativa entre géneros (mujeres 46 ± 18.24 años, hombres 52.57 ± 16.61 años $p=0.299$) o entre grupos (Grupo NETP 51.57 ± 16.97 años, Grupo Placebo 47.46 ± 18.22 años $p=0.518$). El tiempo de evolución fue de 43 ± 51.61 meses, sin diferencia estadística entre géneros ($p=0.352$), tampoco entre grupos (Grupo NETP 43 ± 51.61 meses, Grupo Placebo 62.31 ± 19.09 meses $p=0.163$).

Antes de la sesión única de NETP se determinó mediante el uso de un diario vesical la frecuencia urinaria (número de micciones/24h), así como el número de episodios de nicturia, urgencia e incontinencia/24 h. El diario vesical se repitió a las 24 horas posteriores a la sesión de NETP, así como uno, tres y seis meses después.

Como se puede ver en las Tablas 5 y 6, los pacientes del grupo placebo fueron menos sintomáticos que el Grupo NETP: media de la frecuencia urinaria 10.92 ± 2.72 vs 17.05 ± 9.31 micciones/24 h ($p = 0.005$), media de la nicturia 2.23 ± 1.83 vs 5.31 ± 3.44 episodios/24 h ($p = 0.005$), media de la urgencia 1.69 ± 2.42 vs 10.15 ± 7.01 episodios/24h ($p = 0.005$), media de la incontinencia urinaria 0.23 ± 0.83 vs 1.42 ± 1.57 episodios/24h ($p = 0.005$). Esto debido a las restricciones determinadas por el Comité de Ética en Investigación para incluir pacientes con severo impacto de la calidad de vida como grupo placebo.

Como se muestra en la Tabla 5, la estimulación placebo no tuvo efecto significativo en los pacientes analizados, en contraste todos los pacientes del grupo de

una sesión NETP presentaron cambio en todas las variables, con excepción de la incontinencia, la diferencia fue estadísticamente significativa a las 24 horas y uno, tres y seis post tratamiento (Tabla 6).

Tabla 5. Parámetros del Diario Vesical antes y después de una sesión de estimulación Placebo

n=13	Pre-tratamiento	24h	1 Mes	3 Meses	6 Meses
Frecuencia urinaria ¹ No. micciones/24/h	10.92 ± 0.75	9.92 ± 0.82	10.84 ± 1.39	10.30 ± 1.06	11.84 ± 1.77
Nicturia ² No. micciones/24/h	2.2 3± 0.23	1.61 ± 0.43	2.00 ± 0.42	1.76 ± 0.41	2.07 ± 0.48
Urgencia ² No. micciones/24/h	1.69 ± 0.67	1.69 ± 0.71	1.30 ± 0.75	1.30 ± 0.68	1.61 ± 0.82
Incontinencia ² No. micciones/24/h	0.23 ± 0.23	0.23 ± 0.23	0.38 ± 0.24	0.38 ± 0.31	0.76 ± 0.44
Volumen Miccional ² mL	196.20 ± 75.20	205.70 ± 97.60	190.56 ± 70.08	191.69 ± 76.53	183.28 ± 76.78

Los datos muestran los promedios ± EEM. Se realizó ¹ANOVA para mediciones repetidas o ²Friedman pero no hubo diferencias estadísticamente significativas, p>0.05 para todas las variables.

Tabla 6. Parámetros del Diario Vesical antes y después de una sesión de NETP

n=19	Pre-tratamiento	24h	1 Mes	3 Meses	6 Meses	
Frecuencia urinaria¹ No. micciones/24/h	17.05 ± 2.10	8.2 *** ± 0.76	10.3*** ± 0.83	10.6*** ± 1.01	10.5*** ± 0.89	<i>P<0.0001</i>
Nicturia² No. episodios/24/h	5.31 ± 0.79	1.5*** ± 0.29	2.2*** ± 0.30	2.1*** ± 0.27	2.3*** ± 0.31	<i>P<0.0001</i>
Urgencia² No. episodios/24/h	10.15 ± 1.61	1.6*** ± 0.34	2 *** ± 0.33	2.1*** ± 0.35	2.2*** ± 0.47	<i>P<0.0001</i>
Incontinencia² No. episodios/24/h	1.42 ± 0.36	0.68 ± 0.24	0.94 ± 0.27	1.10 ± 0.25	1.15 ± 0.29	<i>P<0.01</i>
Volumen Miccional¹ No. episodios/24/h	142.74 ± 89.01	189.1*** ± 68.77	172.1*** ± 74.72	171.6*** ± 75.62	165.6* ± 78.48	<i>P<0.0001</i>

Los datos muestran los promedios ± EEM. ¹ANOVA para mediciones repetidas o ²Friedman. Para todas las variables p>0.05.

A pesar de que la estadística muestra diferencias significativas en todos los días de registro post-tratamiento, de acuerdo a nuestra definición de éxito clínico o terapéutico (disminución en los síntomas ≥50%), sólo hubo éxito en nicturia y urgencia a las 24 horas, y únicamente en la urgencia permaneció el efecto hasta los 6 meses (Tabla 7). También hubo éxito clínico (8 micciones) a las 24 h post-tratamiento en frecuencia urinaria.

Tabla 7. Porcentaje de reducción de los síntomas en el grupo de una sesión de NETP

n=19	24 Horas	1 Mes	3 Meses	6 Meses
Frecuencia Urinaria¹ No. micciones/24/h	48%* ± 3.70	35.27% ± 2.94	33.31% ± 4.02	33.3% ± 4.50
Nicturia² No. episodios/24/h	60.37%* ± 10.53	47.22% ± 5.79	43.94% ± 10.34	49.60% ± 6.50
Urgencia² No. episodios/24/h	85.7%* ± 2.65	79.3%* ± 3.30	76.75%* ± 4.83	78.02%* ± 4.63
Incontinencia² No. episodios/24/h	28.68% ± 8.28	23.85% ± 7.77	18.77% ± 7.99	17.45% ± 7.16

Los valores representan las medias del porcentaje de disminución de los síntomas ± error estándar (EE). Análisis por: ¹ANOVA para mediciones repetidas (frecuencia urinaria) o ²Friedman para nicturia, urgencia e incontinencia. *Éxito clínico del tratamiento por disminución ≥50% en la variable del diario vesical correspondiente en nicturia, urgencia e incontinencia. Reducción hasta 8 o menos micciones en 24 horas para Frecuencia Urinaria.

7.2. Resultados del grupo de seis sesiones de NETP

De 20 voluntarios sólo 15 completaron el estudio (9 mujeres, 6 hombres). Tres hombres y dos mujeres no completaron los diarios vesicales.

La edad promedio de los pacientes fue de 51.80 ± 4.45 años, sin diferencia estadísticamente significativa entre géneros (mujeres 48.67 ± 6.21 años y hombres 56.50 ± 6.21 años ($p=0.466$)).

El tiempo de evolución fue de 32.68 ± 10.08 meses, sin diferencia estadística entre géneros (mujeres 28.44 ± 12.48 meses y hombres 39 ± 18.20 meses, $p=0.564$).

Como se muestra en la Tabla 8, la NETP indujo cambios significativos principalmente en frecuencia urinaria y urgencia.

Tabla 8. Parámetros del Diario Vesical antes y después de seis sesiones de NETP

n=15	Previo	24hr	1 Mes	3 Meses	6 Meses	
Frecuencia urinaria² No. micciones/24/h	13.8 ± 1.1	8.8*** ± 0.72	8.9*** ± 0.72	9*** ± 0.36	9.3*** ± 0.44	P<0.001
Nicturia² No. episodios/24/h	2.88 ± 0.55	1.1 ± 0.26	1.06 ± 0.26	1.1* ± 0.2	1.33 ± 0.23	P<0.01
Urgencia² No. episodios/24/h	5.2 ± 1.05	1.33* ± 0.67	1.66* ± 0.99	1.50* ± 0.69	1.64* ± 0.59	P<0.001
Incontinencia² No. episodios/24/h	1.13 ± 0.41	0.13 ± 0.09	0.13 ± 0.08	0.22 ± 0.14	0.33 ± 0.15	P<0.01
Volumen Miccional¹ mL	177.50 ± 48.41	208.00 ± 71.51	197.22 ± 61.52	202.80 ± 65.03	198.50 ± 63.59	P<0.05

Los datos muestran los promedios ± EE.¹ ANOVA para mediciones repetidas, Tukey test Post-Hoc; ²Friedman.

De acuerdo al porcentaje de reducción de los síntomas, se observó éxito clínico en urgencia, nicturia e incontinencia (Tabla 9).

Tabla 9. Porcentaje de reducción de los síntomas en el grupo de seis sesiones de NETP

n=15	24 Horas	1 Mes	3 Meses	6 Meses	
Frecuencia urinaria ² No. micciones/24/h	18.87% ± 2.60	31.18% ± 6.34	30.31% ± 4.90	26.97% ± 5.91	<i>p=0.001</i>
Nicturia ² No. episodios/24/h	49.08% ± 15.78	49.08% ± 15.78	55.87%* ± 10.11	35.87% ± 12.72	<i>p=0.001</i>
Urgencia ² No. episodios/24/h	63.29%* ± 12.88	65.27%* ± 12.21	64.84%* ± 11.27	62.69%* ± 10.64	<i>p=0.001</i>
Incontinencia ² No. episodios/24/h	50.00%* ± 12.90	60.00%* ± 12.14	62.00%* ± 12.19	48.66% ± 11.62	<i>p=0.001</i>

Los valores representan los promedios del porcentaje de disminución de los síntomas ± error estándar (EE). Análisis por: ¹ANOVA para mediciones repetidas o ²Friendman.

*Éxito clínico del tratamiento por disminución ≥50% en la variable del diario vesical correspondiente en nicturia, urgencia e incontinencia.

7.3. Diferencias de los síntomas y el efecto de la NETP entre género

Antes del tratamiento, en el grupo de una sesión las mujeres del grupo NETP presentaron mayor severidad en los síntomas de frecuencia urinaria ($p<0.001$) (Tabla 10), nicturia ($p<0.001$) (Tabla 11), urgencia ($p<0.001$) (Tabla 12) e incontinencia ($p<0.001$) (Tabla 13). Algo similar sucedió en el grupo placebo ya que con excepción de urgencia, las mujeres también presentaron mayor severidad en los parámetros del diario vesical.

Todos los valores de las variables cambiaron después del tratamiento en el grupo con NETP pero no en el Grupo Placebo.

Tabla 10. Frecuencia urinaria por género en el grupo de una sesión

Frecuencia Urinaria (medias ± EE)	NETP Pre	NETP 24 h	NETP 1 mes	NETP 3 meses	NETP 6 meses	Pla Pre	Pla 24 h	Pla 1 mes	Pla 3 meses	Pla 6 meses
Fem	22.7	9.1***	9.0***	12.8**	13.0**	10.66	10.33	9.60	9.67	10.5
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
NETP	4.86	1.89	1.9	2.52	2.00	1.42	1.08	2.30	0.61	1.14
Masc	13.75	7.75***	7.66***	9.33***	9.0***	11.14	9.57	11.16	10.8	13.00
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
NETP	1.26	0.57	0.47	0.49	0.56	0.79	1.26	7.19	1.93	3.21
P	0.037	0.09	0.20	0.09	0.02	0.76	0.64	0.52	0.52	0.543

Los valores representan las medias \pm EE. Pla= Pacientes con NETP Placebo. Pre= Frecuencia Urinaria antes del tratamiento. 24h= Frecuencia Urinaria en las 24 h posteriores al tratamiento. 1 mes= Frecuencia Urinaria a 1 mes del tratamiento. 3 meses= Frecuencia Urinaria a 3 meses del tratamiento. 6 meses= Frecuencia Urinaria a 6 meses del tratamiento. Fem= Mujeres. Masc= Hombres. *** $p < 0.001$ vs Pre.

Tabla 11. Nicturia por género en el grupo de una sesión

Nicturia (medias ± EE)	NETP Pre	NETP 24 h	NETP 1 mes	NETP 3 meses	NETP 6 meses	Pla Pre	Pla 24 h	Pla 1 mes	Pla 3 meses	Pla 6 meses
Fem	7.71	2.28***	2***	3.00***	3.00***	1.16	1.16	1.66	1.17	1.66
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
NETP	1.1	0.52	1.67	0.48	0.57	0.54	0.65	0.6	0.30	0.66
Masc	3.91	1.00***	1.53**	1.58***	1.58**	3.14	2.00**	1.83	2.29	2.42
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
NETP	0.83	0.30	0.38	0.22	0.32	0.67	0.57	0.6	0.68	0.71
P	0.01	0.03	0.06	0.008	0.07	0.04	0.350	0.493	0.184	0.452

Los valores representan las medias \pm EE. Pla= Pacientes con NETP Placebo. Pre= nicturia antes del tratamiento. 24h = nicturia en las 24 h posteriores al tratamiento. 1 mes= nicturia a 1 mes del tratamiento. 3 meses = nicturia a 3 meses del tratamiento. 6 meses= nicturia a 6 meses del tratamiento. Fem= mujeres. Masc= hombres. *** $p < 0.0001$ vs Pre.

Tabla 12. Urgencia por género en el grupo de una sesión

Urgencia No. episodios/24h	NETP Pre	NETP 24 h	NETP 1 mes	NETP 3 meses	NETP 6 meses	Pla Pre	Pla 24 h	Pla 1 mes	Pla 3 meses	Pla 6 meses
Fem	16.0	2.4***	3.2***	3.0***	3.4***	1.6	1.8	0.4	1.6	1.8
n=6 Placebo	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
n=7 NETP	3.10	0.57	0.35	0.37	0.86	0.84	0.98	0.89	0.98	1.13
Masc	6.75	1.1***	1.2***	1.5***	1.5***	1.7	1.5	1.6	1.0	1.4
n=7 Placebo	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
n=12 NETP	0.88	0.37	0.36	0.46	0.46	1.08	1.10	3.61	1.00	1.26
P	0.003	0.04	0.05	0.06	0.06	0.975	0.865	0.712	0.211	0.482

Los valores representan las medias ± EE. Pla= Pacientes con NETP Placebo. Pre= urgencia antes del tratamiento. 24hr= urgencia en las 24 h posteriores al tratamiento. 1mes = urgencia a 1 mes del tratamiento. 3mes = urgencia a 3 meses del tratamiento. 6mes = urgencia a 6 meses del tratamiento. Fem = mujeres. Masc = hombres. *** p<0.0001 vs Pre.

Tabla 13. Incontinencia por Género en el grupo de una sesión

Incontinencia No. episodios/24h	NETP Pre	NETP 24 h	NETP 1 mes	NETP 3 meses	NETP 6 meses	Pla Pre	Pla 24 h	Pla 1 mes	Pla 3 meses	Pla 6 meses
Fem	2.71	1.71*	2.00	2.14	2.14	0.50	0.50	0.67	0.83	1.33
n=6 Placebo	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
n=7 NETP	0.42	0.42	0.43	0.26	0.45	0.50	0.50	0.49	0.65	0.88
Masc	0.66	0.08	0.33	0.50	0.58	0.00	0.00	0.14	0.00	0.28
n=7 Placebo	±	±	±	±	±			±		±
n=12 NETP	0.37	0.08	0.18	0.23	0.28			0.14		0.28
P	0.004	0.002	0.0018	0.002	0.007	0.404	0.404	1.000	0.336	0.499

Los valores representan los promedios ± EE. Pla= Pacientes con NETP Placebo. Pre = incontinencia antes del tratamiento. 24h = incontinencia en las 24 h posteriores al tratamiento. 1mes = incontinencia a 1 mes del tratamiento. 3mes= incontinencia a 3 meses del tratamiento. 6mes = incontinencia a 6 meses del tratamiento. Fem= mujeres. Masc = hombres.

Es importante notar que tanto las mujeres como los hombres con SVH respondieron al tratamiento NETP y aunque las mujeres fueron más sintomáticas, sólo

hubo diferencia estadísticamente significativa entre los géneros en las medias de los porcentajes de reducción de la Frecuencia Urinaria ($p=0.024$) 24 horas después del tratamiento (Tabla 14).

Tabla 14. Cambio porcentual de reducción de los síntomas por género a las 24 horas después de una sesión de NETP

	Femenino n=7	Masculino n=12	Valor de p
Frecuencia Urinaria No. micciones/24/h	58.38% * ± 5.65	41.59% ± 3.98	0.024
Nicturia No. episodios/24/h	69.76% * ± 5.35	54.90% * ± 16.46	0.732
Urgencia No. episodios/24/h	83.81% * ± 3.02	86.82%* ± 3.88	0.599
Incontinencia No. episodios/24/h	38.57% ± 8.50	22.91% ± 12.09	0.143

Los valores representan el promedio del porcentaje de disminución de los síntomas \pm EE analizado por T test en frecuencia urinaria y urgencia, o por U de Mann-Whitney en nicturia e Incontinencia (95% de IC). * Éxito clínico, reducción de los síntomas $>50\%$ para nicturia, urgencia e incontinencia, reducción hasta 8 o menor micciones en 24 h para la frecuencia urinaria.

A los 6 meses post-tratamiento no hubo diferencia estadísticamente significativa en los porcentajes de reducción de los síntomas entre género en ninguna de las variables (Tabla 15).

Tabla 15. Cambio porcentual de reducción de los síntomas por género a los 6 meses de NETP en el grupo de una sesión

Variable	Femenino n=7	Masculino n=12	P
Frecuencia Urinaria No. micciones/24/h	38.34% ± 6.29	30.36% ± 6.14	0.408
Nicturia No. episodios/24/h	*58.33% ± 6.26	44.51% ± 9.52	0.319
Urgencia No. episodios/24/h	*78.92% ± 2.8	*77.49% ± 7.2	0.886
Incontinencia No. episodios/24/h	22.38% ± 12.63	14.58% ± 8.94	0.449

Los valores representan la media del porcentaje de disminución de los síntomas ±, analizado por T test en frecuencia urinaria y urgencia, o por U de Mann-Whitney en nicturia e Incontinencia (95% de IC). * Éxito clínico, reducción de los síntomas >50% para nicturia, Urgencia e Incontinencia, reducción hasta 8 o menor micciones en 24 h para la frecuencia urinaria.

Al analizar los datos del tratamiento de seis sesiones se encontró que aunque hubo efecto del tratamiento en ambos géneros, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre género, ni pretratamiento ni post-tratamiento (Tablas 16 -19).

Tabla 16. Frecuencia Urinaria por Género en el grupo de seis sesiones

Frecuencia urinaria No. micciones/24/h	Pre	24 h	1 mes	3 meses	6 meses
Fem n=9	14.22 ± 1.63	8.66** ± 0.89	9.00** ± 1.16	8.66** ± 0.57	9.11** ± 0.65
Masc n=6	13.16 ± 1.47	9.00* ± 1.31	8.83* ± 0.60	9.50* ± 0.22	9.66 ± 0.55
P	0.65	0.827	0.913	0.286	0.55

Los valores representan las medias ± EE. Pre = frecuencia urinaria antes del tratamiento. 24h = frecuencia urinaria en las 24 h posteriores al tratamiento. 1 mes= frecuencia urinaria a 1 mes del tratamiento. 3 meses= frecuencia urinaria a 3 meses del tratamiento. 6 meses = frecuencia urinaria a 6 meses del tratamiento. Fem = mujeres, Masc = hombres. * y ** vs Pre.

Tabla 17. Nicturia por Género Grupo de seis sesiones

Nicturia No. episodios/24/h	Pre	24 h	1 mes	3 meses	6 meses
Fem n=9	2.44 ± 0.72	0.88 * ± 0.30	1.22 * ± 0.3	2.00 * ± 0.26	01 * ± 0.20
Masc n=6	3.33 ± 0.88	1.33 ± 0.49	0.88 ± 0.36	1.33 ± 0.33	2.00 ± 0.36
P	0.32	0.49	0.48	0.31	0.051

Los valores representan las medias ± EE. Pre= nocturia antes del tratamiento. 24= nocturia en las 24 h posteriores al tratamiento. 1 mes = nocturia a 1 mes del tratamiento. 3 meses = nocturia a 3 meses del tratamiento. 6 meses = nocturia a 6 meses del tratamiento. Fem = mujeres. Masc = hombres. * vs Pre.

Tabla 18. Urgencia por Género en el grupo de seis sesiones de NETP

Urgencia No. episodios/24/h	Pre	24 h	1 mes	3 meses	6 meses
Fem n=9	3.55 ± 1.15	1.55 ± 1.10	1.77 ± 1.65	1.33 * ± 1.10	1.44 ± 0.89
Masc n=6	7.66 ± 1.60	1.00 *** ± 0.44	1.50 *** ± 0.56	1.66*** ± 0.66	1.83 *** ± 0.70
p	0.06	0.47	0.14	0.1862	0.33

Los valores representan las medias ± EE. Pre = urgencia antes del tratamiento. 24h = urgencia en las 24 h posteriores al tratamiento. 1mes = urgencia a 1 mes del tratamiento. 3mes = urgencia a 3 meses del tratamiento. 6mes = urgencia a 6 meses del tratamiento. Fem = mujeres. Masc = hombres. Kruskal-Wallis, con I.C. de 95%, *** vs pre.

Tabla 19. Incontinencia por género en el grupo de seis sesiones

Incontinencia No. micciones/24h	Pre	24 h	1 mes	3 meses	6 meses
Fem n=9	1.44 ± 0.62	0.22* ± 0.14	0.16* ± 0.11	0.11* ± 0.11	0.22* ± 0.14
Masc n=6	0.66 ± 0.42	0.00	0.0.16 ± 0.16	0.33 ± 0.33	0.50 ± 0.34
P	0.485		0.901	0.70	0.59

Los valores representan las medias ± EE. Pre = incontinencia antes del tratamiento. 24h = incontinencia en las 24 h posteriores al tratamiento. 1mes = incontinencia a 1 mes del tratamiento. 3mes = incontinencia a 3 meses del tratamiento. 6mes = incontinencia a 6 meses del tratamiento. Fem = mujeres. Masc = hombres. * vs Pre

Como se observa en las Tablas 20 y 21, En este grupo de seis sesiones de NETP tampoco hubo diferencia significativa entre género en el porcentaje de reducción de los síntomas a las 24 h o seis meses post-tratamiento, aunque sí hubo éxito clínico en urgencia en ambos géneros.

Tabla 20. Cambio porcentual de reducción de los síntomas por género a las 24 horas de seis sesiones de NETP

Variable	Femenino n=9	Masculino n=6	p
Frecuencia Urinaria No. micciones/24h	36.49% ± 7.07	31.48% ± 7.14	0.063
Nocturia No. episodios/24h	*56.01% ± 17.22	36.69% ± 31.57	0.622
Urgencia No. episodios/24h	47.22% ± 19.73	*87.40% ± 5.73	0.628
Incontinencia No. episodios/24h	66.66% ± 21.08	38.88% ± 16.19	0.504

Los valores representan la media del porcentaje de disminución de los síntomas ± EE, analizado por T test en frecuencia urinaria y urgencia, o por U de Mann-Whitney en nicturia e incontinencia (95% de IC). * Éxito clínico, reducción de los síntomas >50% para nicturia, urgencia e incontinencia; reducción hasta 8 o menor micciones en 24 h para la frecuencia urinaria.

Tabla 21. Cambio porcentual de reducción de los síntomas por género a los seis meses de seis sesiones de NETP

Variable	Femenino n=9	Masculino n=6	p
Frecuencia Urinaria No. micciones/24/h	29.58% ± 8.80	23.06% ± 7.32	0.258
Nocturia No. episodios/24/h	46.29% ± 13.25	20.23% ± 25.09	0.068
Urgencia No. episodios/24/h	*53.01% ± 15.97	*77.21% ± 10.51	0.926
Incontinencia No. episodios/24/h	47.77% ± 15.96	*50% ± 18.25	0.316

Los valores representan el promedio del porcentaje de disminución de los síntomas \pm EE, analizado por T test en frecuencia urinaria y urgencia, o por U de Mann-Whitney en nicturia e incontinencia (95% de IC). * Éxito clínico, reducción de los síntomas $\geq 50\%$ para nicturia, urgencia e incontinencia, reducción hasta 8 o menor micciones en 24 h para la frecuencia urinaria.

Como se puede ver en las tablas anteriores, pre-tratamiento, la sintomatología de SVH fue mayor en las mujeres que en los hombres en el grupo de una sesión (7 mujeres vs 12 hombres) y en nicturia en el grupo placebo (6 mujeres vs 7 hombres), pero no en el grupo de seis sesiones (9 mujeres vs 6 hombres). Para tener una comparación más robusta en la sintomatología de SVH entre géneros se juntaron los datos de los sujetos femeninos o los masculinos de los tres grupos, lo que permitió comparar los valores de los parámetros del Diario Vesical de 22 mujeres vs 25 hombres.

Como se muestra en la Tabla 22, pretratamiento sólo se encontró diferencia significativa entre género en los pacientes de SVH en el parámetro de incontinencia urinaria, siendo mayor en las mujeres que en los hombres.

Tabla 22. Parámetros del Diario Vesical antes del tratamiento de pacientes con SVH

Parámetros	Mujeres n = 22	Hombres n = 25	p
Frecuencia No. micciones/24/h	15.95 ± 1.9	12.88 ± 0.74	0.13
Nicturia No. episodios/24/h	2.77 ± 0.76	3.56 ± 0.47	0.81
Urgencia No. episodios/24/h	8.08 ± 2.7	3.95 ± 0.79	0.43
Incontinencia No. episodios/24/h	1.6 ± 0.8	0.48 ± 0.2	0.008

Se muestran promedios ± EE

Para determinar si el grado de sintomatología del SVH pudiera estar en relación con la edad del paciente o con el tiempo de evolución del SVH se realizaron análisis de Correlación de Pearson de cada parámetro con la edad (Figura 11) o con el tiempo de evolución del SVH (Figura 12). Sólo la nicturia presentó una correlación positiva baja con la edad (Figuras 11 y 12).

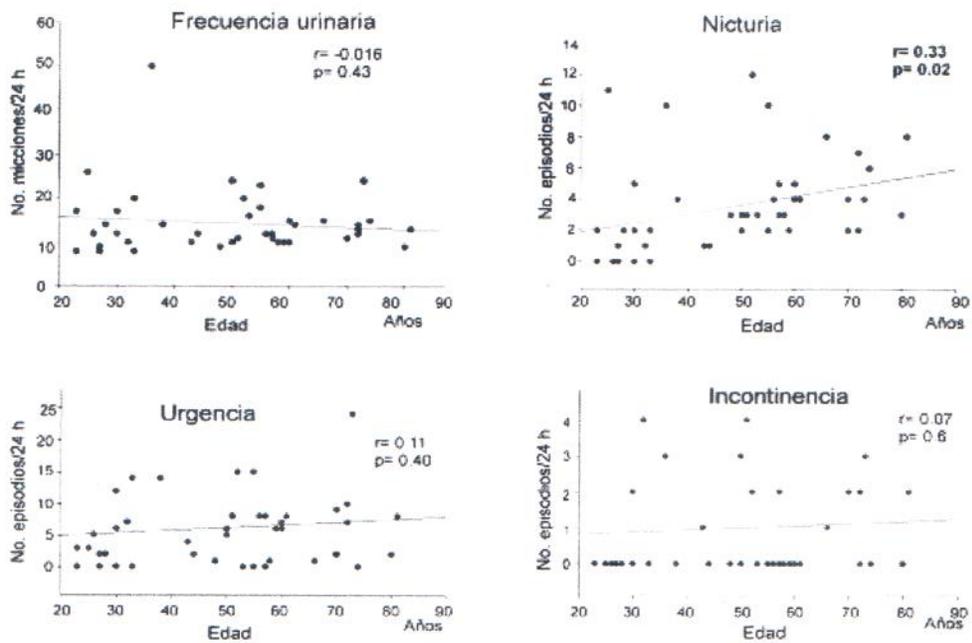


Figura 11. Gráficas de correlación de la edad de 47 pacientes de SVH (22 mujeres y 25 hombres) con los valores de los parámetros del diario vesical (frecuencia urinaria, nicturia, urgencia, incontinencia) pretratamiento. Note que sólo la nicturia presenta una correlación positiva baja con la edad.

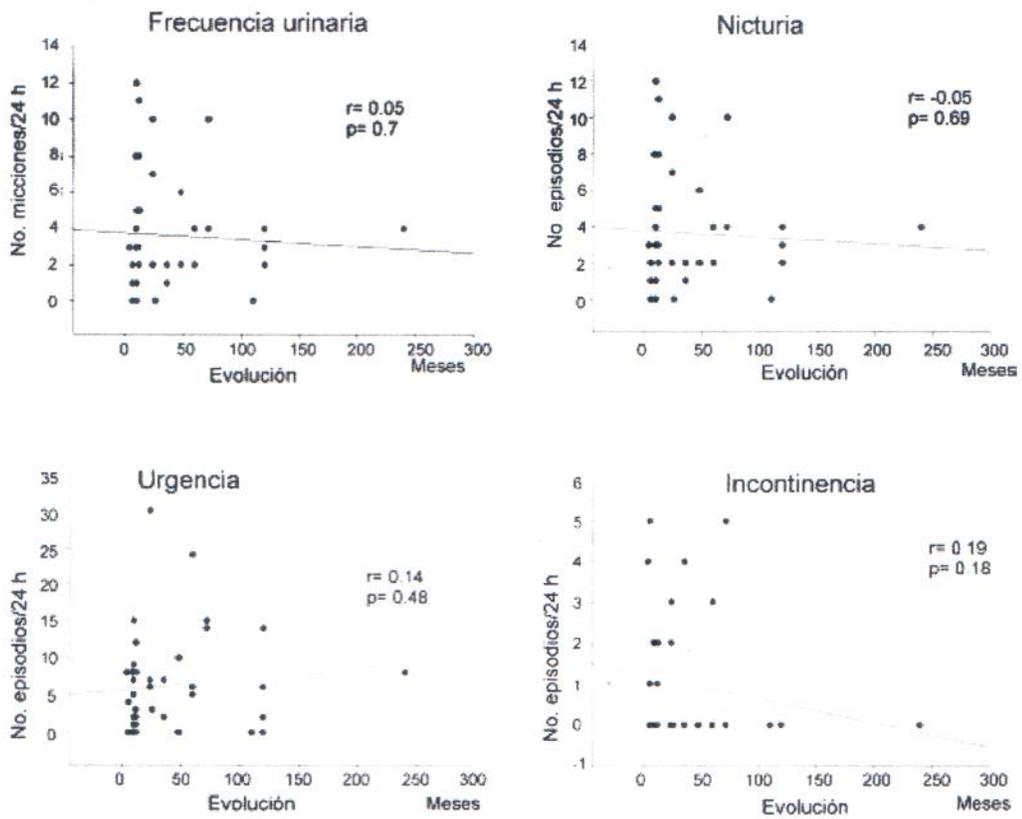


Figura 12. Gráficas de correlación del tiempo de evolución de SVH de 47 pacientes (22 mujeres y 25 hombres) con los valores de los parámetros del diario vesical (frecuencia urinaria, nicturia, urgencia, incontinencia) pretratamiento. Note que no hay correlación del tiempo de evolución del SVH con ningún parámetro.

8. Discusión

Los gastos per-cápita para el tratamiento del SVH con NETP representan el 69.95% del costo del tratamiento con medicamentos (Staskin et al. 2012; Preyer et al. 2015), con un grado mayor de satisfacción y sin efectos adversos (Preyer et al. 2015; Wibisono and Rahardjo 2015; Burton, Sajja A, and Latthe 2012).

Usando el concepto de "éxito clínico", observamos que en el Grupo de una y seis sesiones hubo disminución sintomática $\geq 50\%$ en Nicturia y Urgencia, con duración del efecto hasta 6 meses en la Urgencia. Estos datos concuerdan con los resultados publicados por Yoong et. al. (2010) en su estudio no controlado con seis sesiones (Yoong et al. 2010), en el que disminuyó la frecuencia diurna de 11.8 a 6.9 episodios y de nicturia de 3.5 a 1.8 episodios a las 3 semanas del tratamiento ($p < 0.05$), mientras que en este trabajo controlado disminuyeron de 13.7 a 8.8 micciones diurnas y de 2.9 a 1.1 micciones nocturnas a las 4 semanas ($p < 0.05$). El cambio se sostuvo a los 6 meses demostrando que 6 sesiones de NETP tiene efecto semejante al observado con 12 sesiones de tratamiento (Burton et al. 2012; Wibisono and Rahardjo 2015).

Si bien no se conocen todas las vías nerviosas que se activan con el NETP y en los cuales se presenta la plasticidad nerviosa, se sabe que el sistema piramidal puede ser importantes. Es por este sistema que viajan los impulsos del tracto cortico espinal lateral desde la pirámide del bulbo raquídeo donde se cruza y viaja en el funículo lateral de la médula espinal hacia el asta anterior e inervan el rabdo-esfínter uretral (Sugaya et al. 2005). El sistema piramidal también contiene fibras originadas en la franja de corteza sensitivo-motora que rodea al surco central que llegan a los núcleos Gracilis y Cuneatus, y después llegan al asta posterior de la substancia gris.

A través de esta vía descendente la corteza facilita o inhibe la transmisión de información de las neuronas sensitivas secundarias al tálamo y corteza sensorial (Sugaya et al. 2005; Lewin et al. 1967). Gad et. al. (2016) han demostrado en animales que las redes neuronales sensitivo- motoras que controlan la vejiga urinaria y la locomoción, tienen una alta integración neurofisiológica, y que ambas funciones, micción y locomoción están moduladas por el impulso sensorial del nervio pudendo y el nervio

tibial (Gad et al. 2016). Estudios en animales muestran que la sección medular crónica disminuye o impide el efecto inhibitorio de la neuromodulación tibial lo que sugiere que los centros supraespinales como el tálamo, que tiene una intensa convergencia de sinapsis víscero-somáticas, son importantes para el efecto de la NETP (Tai et al. 2011), esto ha sido comprobado por Xiao et.al (2014), ellos encontraron que en sección medular aguda, el detrusor es inhibido por altas frecuencias de estimulación eléctrica pudenda pero no por NETP (Xiao et al. 2014). Estudios en gatos han demostrado que los mecanismos de neurotransmisión mediante receptores opioides y receptores Glutamatergicos metabotropicos tipo II son esenciales para el efecto inhibitorio de la NETP sobre la hiperactividad del detrusor y que ambos mecanismos tienen un efecto sinérgico (Matsuta et al. 2013).

Con respecto al género, con el concepto de "éxito clínico" usado en el presente trabajo, encontramos diferente respuesta terapéutica a la NETP según el sexo en incontinencia urinaria. En el Grupo se observó disminución sintomática del $\geq 50\%$, a las 24 horas en frecuencia urinaria, nicturia y urgencia en el sexo femenino, con duración de la respuesta terapéutica hasta 6 meses en nicturia y urgencia. Mientras que los hombres mostraron disminución sintomática del $\geq 50\%$, a las 24 horas sólo en nicturia y urgencia, con duración de la respuesta clínica a seis meses solamente en la urgencia.

En el Grupo con 6 sesiones se observó disminución sintomática del $\geq 50\%$, a las 24 horas en frecuencia urinaria en el sexo femenino, con duración de la respuesta terapéutica hasta 6 meses. Mientras que los hombres mostraron disminución sintomática del $\geq 50\%$, a las 24 horas sólo en urgencia, con duración de la respuesta clínica a seis meses. Lo anterior permite aceptar la hipótesis de que el efecto de la NETP depende del género de los pacientes tratados. Esto probablemente se relaciona con una mayor sintomatología en frecuencia urinaria en mujeres y/o con la diferencia estructural y funcional del aparato urogenital entre los dos sexos (Tabla 23).

El hallazgo de mayor sintomatología en mujeres, especialmente en incontinencia urinaria, concuerda con la prevalencia reportada para el SVH más alta en ellas (Coyne et al. 2013). También se ha reportado que la capacidad vesical del hombre adulto (250cc de

día, 334cc de noche) es mayor que el de la mujer (229 de día, 232cc de noche) (Parsons et al. 2007).

Tabla 23. Diferencias en la fisiopatología de la hiperactividad del detrusor por sexo. (Tomado de Patra PB & Patra S. 2013)

Femenino	Masculino
<p>↑ SVH e incontinencia de esfuerzo</p> <p>↑ Incontinencia Urinaria en obesidad, diabetes y</p> <p>↑ Cistitis intersticial</p>	<p>↑ Hiperactividad e hipoactividad del detrusor</p> <p>↑ Enuresis en niños y</p> <p>↑ Cáncer vesical en adultos</p>
<p>↓ Expresión de M1, M3 en el trigono adulto</p> <p>↑ Expresión de M2 en la vejiga en edad avanzada</p>	<p>↑ Expresión de M2, M5 en la vejiga del adulto</p> <p>↓ Expresión de M2 en la vejiga en edad avanzada</p>
<p>↑ Expresión de receptor α en el trigono</p> <p>↑ ATP en orina de pacientes normales y con SVH</p>	<p>↓ Expresión de receptor α en el trigono</p> <p>↓ ATP en orina de pacientes normales y con Hiperplasia Prostática</p>
<p>↓ Capacidad vesical con la edad</p>	<p>↑ Presión del detrusor durante la micción normal</p>
<p>Mejor distribución del N. Hipogástrico en el trigono</p>	<p>Pobre aporte de ramas del N. Hipogástrico en el trigono</p>

Esto así mismo viene a reforzar la idea de una anatomía y función sexualmente dimórfica. Se ha observado una mejor distribución de las fibras del nervio hipogástrico en el trigono femenino con mayor expresión del receptor α , lo que "mejora" el tono del

esfínter interno y predispone a la disminución del flujo a la uretra y la retención urinaria crónica.

En la vejez en la expresión hay incremento de los receptores M2 en el urotelio, probablemente debido a la disminución de estrógenos (Cardoso et al. 2004; Patra and Patra 2013) que cambia la proporción funcional M2 a M3 de 8:1, requerida para una función adecuada del detrusor (Braverman et al. 2007).

También se ha observado incremento de la concentración de ATP en la orina de mujeres sanas y con SVH (Patra and Patra 2013) comparadas con hombres sanos y con hiperplasia prostática. Además, se sabe que el urotelio es controlado por fibras eferentes que modulan la producción del Factor Inhibidor del Detrusor (aún no identificado) que influencia la contracción del detrusor. La producción de este Factor ocurre por 2 mediadores: El ATP por receptores purinérgicos y, acetilcolina por receptores muscarínicos (Arrighi et al. 2008).

Una tendencia a mayor sintomatología en frecuencia urinaria puede estar en la naturaleza del embarazo y parto con mayor exposición al daño neurológico del TUI (Cuerva González et al. 2011) sumado a estas diferencias por sexo, hacen al detrusor femenino más hipersensible e hiper-excitable (Patra and Patra 2013; Arrighi et al. 2008). Esto también cambia la estructura y función (Patra and Patra 2013) del esfínter uretral externo y del piso pélvico provocando un desbalance en las fuerzas pasivas y activas que aseguran la continencia (Smith et al. 2008; Devreese et al. 2004; Thor and de Groat 2010).

8.1 Limitaciones del estudio

Encontramos limitaciones para nuestro estudio, como ocurre en la mayoría de los estudios en humanos.

El concepto de **tratamiento** placebo "per-se" lleva el riesgo de agravamiento o complicación del **padecimiento** en estudio por lo que no se considera ético el mantener sin tratamiento a una persona enferma. En virtud de esto el Comité de ética de

investigación limitó las características de los individuos del grupo placebo a aquellos poco sintomáticos y sin impacto en su calidad de vida.

Las características demográficas de los voluntarios, su nivel educativo y cultural, representaron también importantes limitantes para el presente estudio, sin embargo el problema principal fue el lugar de residencia, debido a que el estado de Chihuahua es el más extenso del país y algunos voluntarios viven a 5 u 8 horas de distancia de nuestro centro. Aquellos lugares tienen pésimas señales telefónicas lo que dificultó también la recolección de los datos aún por medios electrónicos, por lo tanto el tamaño de la muestra fue limitada.

9. Conclusiones

Los resultados de este trabajo muestran una respuesta clínica en los pacientes tratados con una y seis sesiones de NETP, en las siguientes 24 horas, con efecto duradero hasta 6 meses después en Nocturia y Urgencia, sin observar cambio en el grupo placebo.

Aun cuando las mujeres son más sintomáticas en esta serie y la respuesta clínica a las 24 horas es mejor en ellas, hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos solo en la frecuencia urinaria.

10. Perspectivas

El Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVH), tiene una alta prevalencia en México, es un problema de salud pública, que provoca en la mayoría de los casos invalidez urinaria. El costo de tratamiento medicamentoso es dos veces mayor al de la neuromodulación con resultados semejantes. El estado socioeconómico de México y la idiosincrasia de sus pobladores (falta de apego o abandono del tratamiento) hace necesario encontrar una solución práctica y económica para este problema. El presente trabajo muestra que un tratamiento de sólo seis sesiones de NETP para el tratamiento del Síndrome de Vejiga Hiperactiva, que representa la mitad del número de sesiones usado a nivel internacional, tiene resultados semejantes, con un costo menor y mayor apego de los pacientes. Más aún una sola sesión tiene efectos significativos, recomendamos a los

grandes centros de salud de México hacer estudios controlados con seis sesiones de NETP para el tratamiento del SVH a fin de comprobar los resultados aquí mostrados. La alta reproducibilidad de la NETP, la usencia de efectos adversos y su bajo costo hacen a esta técnica una alternativa viable en países como México.

El mecanismo de acción de la NETP, las vías y circuitos nerviosos que modifica aún no se conocen con claridad, por lo que sugerimos estudios de ciencias básicas a fin de determinar la vía neural del mecanismo de acción de la NETP.

11. Referencias

- Abejón, David, and Enrique Reig. 2003. "Is Pulsed Radiofrequency a Neuromodulation Technique." *Neuromodulation* 6 (1): 1-3.
- Amend, Bastian, Klaus E Matzel, Paul Abrams, William C De Groat, and Karl-dietrich Sievert. 2011. "How Does Neuromodulation Work." *Neuourology and Urodynamics* 30: 762-65. doi:10.1002/nau.
- Andersson, Karl Erik. 2011. "Antimuscarinic Mechanisms and the Overactive Detrusor: An Update." *European Urology* 59 (3). European Association of Urology: 377-86. doi:10.1016/j.eururo.2010.11.040.
- Apostolidis, A, R Popat, Y Yiangou, D Cockayne, A P D W Ford, J B Davis, P Dasgupta, C J Fowler, and P Anand. 2005. "Decreased Sensory Receptors P2X3 and TRPV1 in Suburothelial Nerve Fibers Following Intradetrusor Injections of Botulinum Toxin for Human Detrusor Overactivity." *The Journal of Urology* 174 (3). Elsevier: 977-82-3. doi:10.1097/01.ju.0000169481.42259.54.
- Arrighi, Nicola, Serena Bodei, Angelo Peroni, Giuseppe Mirabella, Danilo Zani, Claudio Simeone, Sergio Cosciani Cunico, Pierfranco Spano, and Sandra Sigala. 2008. "Detection of Muscarinic Receptor Subtypes in Human Urinary Bladder Mucosa: Age and Gender-Dependent Modifications." *Neuourology and Urodynamics* 27: 421-28. doi:10.1002/nau.
- Barr, Murray L. 1975. "Grandes Regiones Del Sistema Nervioso Central." In *El Sistema Nervioso Humano*, edited by Murray L Barr, Segunda Ed, 3-7. México, D.F.: Harper & Row, Publishers, Inc.
- Barrington, F. J. 1927. "Affections of Micturin Resulting from Lasions of the Nervous System." *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 22-27.
- Beckel, Jonathan M, and Gert Holstege. 2011. "Neurophysiology of the Lower Urinary Tract." *Handbook of Experimental Pharmacology*, no. 202(January): 149-69. doi:10.1007/978-3-642-16499-6_8.
- Birder, L a, and W C de Groat. 1992. "Increased c-Fos Expression in Spinal Neurons after Irritation of the Lower Urinary Tract in the Rat." *The Journal of Neuroscience*

12 (December): 4878–89.

- Birder, L A, J R Roppolo, V L Erickson, and W. C. De Groat. 1999. "Increased c-Fos Expression in Spinal Lumbosacral Projection Neurons and Preganglionic Neurons after Irritation of the Lower Urinary Tract in the Rat." *Brain Research* 834: 55–65.
- Birder, Lori, and Karl-Erik Andersson. 2013. "Urothelial Signaling." *Physiological Reviews* 93 (2): 653–80. doi:10.1152/physrev.00030.2012.
- Blaivas, Jerry G., Georgia Panagopoulos, Jeffrey P. Weiss, and Chandra Somaroo. 2007. "Validation of the Overactive Bladder Symptom Score." *Journal of Urology* 178 (2): 543–47. doi:10.1016/j.juro.2007.03.133.
- Blok, Bertil F M, Antoon T M Willemsen, and Gert Holstege. 1997. "A PET Study on Brain Control of Micturition Inhumans." *Brain* 120 (November): 111–21. papers2://publication/uuid/6D92BADC-420C-4308-89DE-10BAFD7E4A9F.
- Bø, Kari, RH Hagen, B Kvarstein, J Jorgensen, and Stig Larsen. 1990. "Pelvic Floor Muscle Exercise for the Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: III. Effects of Two Different Degrees of Pelvic Floor Muscle Exercises." *Neurourology and Urodynamics* 9: 489–502. doi:10.1002/nau.1930110505.
- Boone, Timothy B., and Alvaro Munoz. 2015. "Enhanced Production of Nitric Oxide May Contribute to the Induction of Detrusor Underactivity in Sucrose Fed Rats." *Bladder* 2 (2): 1–6. doi:10.14440/bladder.2015.50.
- Braun, PM, H Baezner, C Seif, G Boehler, S Bross, CC Eschenfelder, P Alken, M Hennerici, and P Juenemann. 2002. "Alterations of Cortical Electrical Activitu in Patients with Sacral Neuromodulator." *European Urology* 41. Elsevier Science B.V.: 562–67.
- Braverman, Alan S, Brett Lebed, Mitchell Linder, and Michael R Sr Ruggieri. 2007. "M₂ Mediated Contractions of Human Bladder From Organ Donors Is Associated With an Increase in Urothelial Muscarinic Receptors." *Neurourology and Urodynamics* 26: 63–70. doi:10.1002/nau.
- Breda, Hendrikje M K Van, Frank M J Martens, Johnny Tromp, and John P F A Heesakkers. 2017. "A New Implanted Posterior Tibial Nerve Stimulator for the

- Treatment of Overactive Bladder Syndrome : 3-Month Results of a Novel Therapy at a Single Center.” *Journal of Urology* 198 (1). Elsevier Ltd: 205–10. doi:10.1016/j.juro.2017.01.078.
- Burton, C, Sajja A, and PM Latthe. 2012. “Effectiveness of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation for Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Neurourology and Urodynamics* 31: 1206–16. doi:10.1002/nau.
- Cardoso, Camila C, Renato TS Pereira, Cristiane A Koyama, Catarina S Porto, and M F Abdalla. 2004. “Effects of Estrogen on Muscarinic Acetylcholine Receptors in the Rat Hippocampus.” *Neuroendocrinology* 80 (may): 379–86. doi:10.1159/000084202.
- Chang, C J, S T Huang, K Hsu, A Lin, M L Stoller, and T F Lue. 1998. “Electroacupuncture Decreases c-Fos Expression in the Spinal Cord Induced by Noxious Stimulation of the Rat Bladder.” *The Journal of Urology* 160 (6 Pt 1): 2274–79. doi:10.1016/S0022-5347(01)62309-7.
- Chen, Zibin, Don L Anderson, Walter L Faison, and Philip G Baer. 2001. “Biphasic Urethral Sphincter Responses to Acetic Acid Infusion into the Lower Urinary Tract in Anesthetized Cats.” *The Journal of Urology* 166 (4): 1539–48. doi:S0022-5347(05)65827-2 [pii].
- Coyne, Karin S., Louis S. Matza, Zoe Kopp, and Paul Abrams. 2006. “The Validation of the Patient Perception of Bladder Condition (PPBC): A Single-Item Global Measure for Patients with Overactive Bladder.” *European Urology* 49 (6): 1079–86. doi:10.1016/j.eururo.2006.01.007.
- Coyne, Karin S, Thompson Christine L, Jin-Shei Lai, and Chris C Sexton. 2015. “An Overactive Bladder Symptom and Health-Related Quality Of Life Short-Form: Validation of the OAB-Q SF.” *Neurourology and Urodynamics* 34: 255–63. doi:10.1002/nau.
- Coyne, Karin S, Chris C Sexton, Jill A Bell, Christine L Thompson, Roger Dmochowski, Tamara Bavendam, Chieh-I.Chen, and J Quentin Clemens. 2013. “The Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and Overactive Bladder (OAB) by

- Racial/ethnic Group and Age: Results from OAB-POLL.” *Neurourology and Urodynamics* 32 (3): 230–37. doi:10.1002/nau.22295.
- Coyne, Karin S, Alan Wein, Sean Nicholson, Marion Kvasz, Chieh-i Chen, and Ian Milsom. 2014. “Economic Burden of Urgency Urinary Incontinence.” *Journal of Managed Care Pharmacy* 20 (2): 130–40.
- Cruz-Ruiz, José, Viviana Farrera-González, Adrian Ransom-Rodríguez, Julio César Ávalo-Jiménez, Martín Landa-Soler, Adolfo Gonzalez-Serrano, and Roberto Cortes-Betancourt. 2018. “Prevalencia de Vejiga Hiperactiva En La Ciudad de México. Resultados de Un Análisis Preliminar. Cruz-Ruiz José.” *Rev Mex Urol En Prensa*.
- Cuerva González, Marcos Javier, Nayara López Carpintero, Miranda María de la Calle Fernández, Ramón Usandizaga, and Antonio González. 2011. “Postpartum Urinary and Fecal Incontinence in Gemelar Pregnancy according to Route and Mode of Delivery.” *Ginecologia Y Obstetricia de Mexico* 79 (9): 540–46.
- Dasgupta, Jaydip, Ruth A Elliott, and Douglas G Tincello. 2009. “Modification of Rat Detrusor Muscle Contraction by Ascorbic Acid and Citric Acid Involving Enhanced Neurotransmitter Release and Ca²⁺ Influx.” *Neurourology and Urodynamics* 28 (6): 542–48. doi:10.1002/nau.20701.
- De Groat, William C., and Wickens, C. 2013. “Organization of the Neural Switching Circuitry Underlying Reflex Micturition.” *Acta Physiologica* 207 (1): 66–84. doi:10.1111/apha.12014.
- De Groat, William C, and Ryall, R.W. 1968. “Recurrent Inhibition in Sacral Parasympathetic Pathways to the Bladder.” *The Journal of Physiology* 196 (3): 579–91. doi:10.1113/jphysiol.1968.sp008524.
- de Groat, William C, Derek Griffiths, and Naoki Yosimura. 2015. “Neural Control of the Lower Urinary Tract.” *Comprehensive Physiology* 5: 327–96. doi:10.1002/cphy.c130015.
- de Groat, William C, and Changfeng Tai. 2015. “Impact of Bioelectronic Medicine on the Neural Regulation of Pelvic Visceral Function.” *Bioelectron Med*, no. 22: 25–

- de Groat, William C, and Naoki Yosimura. 2010. "Changes in Afferent Activity After Spinal Cord Injury." *Neurourology and Urodynamics* 29: 63–76. doi:10.1002/nau.
- Devreese, Annemie, Filip Staes, Willy De Weerd, Hilde Feys, André Van Assche, Freddy Penninckx, and Raoul Vereecken. 2004. "Clinical Evaluation of Pelvic Floor Muscle Function in Continent and Incontinent Women." *Neurourology and Urodynamics* 23 (3): 190–97. doi:10.1002/nau.20018.
- Eastham, Jane E, James I Gillespie, Jane E Eastham, and James I Gillespie. 2013. "The Concept of Peripheral Modulation of Bladder Sensation The Concept of Peripheral Modulation of Bladder Sensation." *Organogenesis* 9 (3): 224–33. doi:10.4161/org.25895.
- Ferguson, Andrew C., Broderick W. Sutton, Timothy B. Boone, Anthony P. Ford, and Alvaro Munoz. 2015. "Inhibition of Urothelial P2X3 Receptors Prevents Desensitization of Purinergic Detrusor Contractions in the Rat Bladder." *BJU International* 116 (2): 293–301. doi:10.1111/bju.13003.
- Finazzi-Agrò, Enrico, Filomena Petta, Francesco Sciobica, Patrizio Pasqualetti, Stefania Musco, and Pierluigi Bove. 2010. "Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Effects on Detrusor Overactivity Incontinence Are Not due to a Placebo Effect: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial." *The Journal of Urology* 184 (5). Elsevier Inc.: 2001–6. doi:10.1016/j.juro.2010.06.113.
- Finazzi-Agro, Enrico, Camila Rocchi, Christa Pachatz, and Girolana A Marfia. 2009. "Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Produces Effects on Brain Activity: Study on the Modifications of the Long Latency Somatosensory Evoked Potentials." *Neurourology and Urodynamics* 28: 320–24. doi:10.1002/nau.
- Finazzi Agrò, E, A Campagna, F Sciobica, F Petta, S Germani, A Zuccalà, and R Miano. 2005. "Posterior Tibial Nerve Stimulation: Is the Once-a-Week Protocol the Best Option?" *The Italian Journal of Urology and Nephrology* 57 (2): 119–23.
- Fowler, Clare J, Derek Griffiths, and William C de Groat. 2008. "The Neural Control of Micturition." *Nature Reviews. Neuroscience* 9 (6): 453–66. doi:10.1038/nrn2401.

- Fowler, Clare J, and Derek J Griffiths. 2010. "A Decade of Functional Brain Imaging Applied to Bladder Control." *Neurourology and Urodynamics* 29: 49–55. doi:10.1002/nau.
- Gad, Parag N, Roland R Roy, Hui Zhong, Yury P Gerasimenko, Giuliano Taccola, and V Reggie Edgerton. 2016. "Neuromodulation of the Neural Circuits Controlling the Lower Urinary Tract." *Experimental Neurology* 285. Elsevier B.V.: 182–89. doi:10.1016/j.expneurol.2016.06.034.
- Gaziev, Gabriele, Luca Topazio, Valerio Iacovelli, Anastasios Asimakopoulos, Angelo Di Santo, Cosimo De Nunzio, and Enrico Finazzi-Agrò. 2013. "Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) Efficacy in the Treatment of Lower Urinary Tract Dysfunctions: A Systematic Review." *BMC Urology* 13: 61. doi:10.1186/1471-2490-13-61.
- Gillespie, J.I. 2004. "The Autonomous Bladder: A View of the Origin of Bladder Overactivity and Sensory Urge." *BJU International* 93 (4): 478–83. doi:10.1111/j.1464-410X.2003.04667.x.
- Gold, S, J Shuster, and J O N D Levine. 1996. "Characterization of Six Voltage-Gated K⁺ Currents in Adult Rat Sensory Neurons." *Journal of Neurophysiology* 75 (6): 2629–46.
- Gormley, E. Ann, Deborah J. Lightner, Martha Faraday, and Sandip Prasan Vasavada. 2015. "Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment." *Journal of Urology* 193 (5). Elsevier Ltd: 1572–80. doi:10.1016/j.juro.2015.01.087.
- Govier, Fred E., Scott Litwiller, Victor Nitti, Karl J. Kreder, and Peter Rosenblatt. 2001. "Percutaneous Afferent Neuromodulation for the Refractory Overactive Bladder: Results of a Multicenter Study." *The Journal of Urology* 165 (4): 1193–98. doi:10.1016/S0022-5347(05)66469-5.
- Griffiths, Derek. 2007. "Imaging Bladder Sensations." *Neurourology and Urodynamics* 26 (6 Suppl): 899–903. doi:10.1002/nau.20488.
- Griffiths, Derek, and Stasa D Tadic. 2008. "Bladder Control, Urgency, and Urge

- Incontinence: Evidence from Functional Brain Imaging.” *Neurourology and Urodynamics* 27 (6): 466–74. doi:10.1002/nau.20549.
- Haylen, Bernard T, Dirk de Ridder, Robert M Freeman, Steven E Swift, Bary Berghmans, Joseph Lee, Ash Monga, et al. 2010. “An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction.” *Neurourology and Urodynamics* 29 (1): 4–20. doi:10.1002/nau.20798.
- Hood, Brandy, and Karl Erik Andersson. 2013. “Common Theme for Drugs Effective in Overactive Bladder Treatment: Inhibition of Afferent Signaling from the Bladder.” *International Journal of Urology* 20 (1): 21–27. doi:10.1111/j.1442-2042.2012.03196.x.
- Ikenouchi, Junichi, Miho Matsuda, Mikio Furuse, and Shoichiro Tsukita. 2003. “Regulation of Tight Junctions during the Epithelium-Mesenchyme Transition: Direct Repression of the Gene Expression of Claudins/occludin by Snail.” *Journal of Cell Science* 116 (Pt 10): 1959–67. doi:10.1242/jcs.00389.
- John, Hubert, Michael Walch, Theresa Lehmann, and Caroline Maake. 2009. “Connexin45 Expression in the Human Obstructed Detrusor Muscle.” *World Journal of Urology* 27 (3): 411–18. doi:10.1007/s00345-008-0365-x.
- Kabay, Sibel Canbaz, Sahin Kabay, Mehmet Yucel, and Hilmi Ozden. 2009. “Acute Urodynamic Effects of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation on Neurogenic Detrusor Overactivity in Patients With Parkinson ’ S Disease.” *Neurourology and Urodynamics* 28: 62–67. doi:10.1002/nau.
- Kanai, Anthony, and Karl Erik Andersson. 2010. “Bladder Afferent Signaling: Recent Findings.” *Journal of Urology* 183 (4). Elsevier Inc.: 1288–95. doi:10.1016/j.juro.2009.12.060.
- Kiddoo, Darcie a, Rita J Valentino, Stephen Zderic, Arjunan Ganesh, Steven C Leiser, Lance Hale, and Dimitri E Grigoriadis. 2006. “Impact of State of Arousal and Stress Neuropeptides on Urodynamic Function in Freely Moving Rats.” *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 290 (6):

- R1697–1706. doi:10.1152/ajpregu.00742.2005.
- Levin, Robert M., Niels Haugaard, Laura O'Connor, Ralph Buttyan, Anurag Das, John S. Dixon, and John A. Gosling. 2000. "Obstructive Response of Human Bladder to BPH vs. Rabbit Bladder Response to Partial Outlet Obstruction: A Direct Comparison." *Neurourology and Urodynamics* 19 (5): 609–29. doi:10.1002/1520-6777(2000)19:5<609::AID-NAU7>3.0.CO;2-H.
- Lewin, RJ, GV Dillard, and RW Porter. 1967. "Extrapyramidal Inhibition of the Urinary Bladder." *Brain Research* 4: 301–7.
- Lewis, P., H. Critchley, P Rotshtein, and R. Dolan. 2007. "Neural Correlates of Processing Valence and Arousal in Affective Words." *Cerebral Cortex* 17 (3): 742–48. doi:10.1093/cercor/bhk024.
- Llewellyn-Smith, I. J., N. Marina, R. N. Manton, F. Reimann, F. M. Gribble, and S. Trapp. 2015. "Spinally Projecting Preproglucagon Axons Preferentially Innervate Sympathetic Preganglionic Neurons." *Neuroscience* 284. IBRO: 872–87. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.10.043.
- MacDiarmid, Scott A, Kenneth M Peters, S Abbas Shobeiri, Leslie S Wooldridge, Eric S Rovner, Fah Che Leong, Steven W Siegel, Susan B Tate, and Brian A Feagins. 2010. "Long-Term Durability of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for the Treatment of Overactive Bladder." *The Journal of Urology* 183 (1): 234–40. doi:10.1016/j.juro.2009.08.160.
- Matsuta, Yosuke, Abhijith D Mally, Fan Zhang, Bing Shen, Jicheng Wang, James R Roppolo, William C De Groat, Changfeng Tai, De Groat Wc, and Tai C. 2013. "Contribution of Opioid and Metabotropic Glutamate Receptor Mechanisms to Inhibition of Bladder Overactivity by Tibial Nerve Stimulation." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305: 126–33. doi:10.1152/ajpregu.00572.2012.
- Mayer, R. 2010. "Neuromodulation--Who, What, When, Where and Why?" *J Urol* 183 (1). Elsevier Inc.: 17–18. doi:10.1016/j.juro.2009.10.053.
- Mcgee, Meredith J, and Warren M Grill. 2016. "Modeling the Spinal Pudendo-Vesical Reflex for Bladder Control by Pudendal Afferent Stimulation." *Journal of*

- Computer Neuroscience* 40 (3): 283–96. doi:10.1007/s10827-016-0597-5. Modeling.
- McGuire, E, S Morrissey, S Zhang, and E Horwinski. 1983. “Control of Reflex Detrusor Activity in Normal and Spinal Injured Non-Human Primates.” *The Journal of Urology* 129 (1): 197–99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6402609>.
- Morgan, C, I Nadelhaft, and W C de Groat. 1981. “The Distribution of Primary Visceral Afferents from the Pelvic Nerve to Lissauer’s Tract and the Spinal Gray Matter and Its Relationship to the Sacral Parasympathetic Nucleus.” *Journal of Comparative Neurology* 201: 415–40.
- Morgan, C W, W C De Groat, L A Felkins, and S J Zhang. 1993. “Intracellular Injection of Neurobiotin or Horseradish Peroxidase Reveals Separate Types of Preganglionic Neurons in the Sacral Parasympathetic Nucleus of the Cat.” *The Journal of Comparative Neurology* 331 (2): 161–82. doi:10.1002/cne.903310203.
- Munoz, Alvaro, George T. Somogyi, Timothy B. Boone, and Christopher P. Smith. 2011. “Lumbosacral Sensory Neuronal Activity Is Enhanced by Activation of Urothelial Purinergic Receptors.” *Brain Research Bulletin* 86 (5–6). Elsevier Inc.: 380–84. doi:10.1016/j.brainresbull.2011.09.001.
- Nilius, Bernd, Grzegorz Owsianik, Thomas Voets, and John A Peters. 2007. *Transient Receptor Potential Cation Channels in Disease. Physiological Reviews*. 1sted. Vol. 87. Rockville Pike, Bethesda: American Physiological Society. doi:10.1152/physrev.00021.2006.
- Ogawa, Teruyuki, Tetsuya Imamura, Masaki Nakazawa, Shiro Hiragata, Takashi Nagai, Tomonori Minagawa, Hitoshi Yokoyama, Masakuni Ishikawa, Takahisa Domen, and Osamu Ishizuka. 2015. “Transient Receptor Potential Channel Superfamily: Role in Lower Urinary Tract Function.” *International Journal of Urology* 22: 994–99. doi:10.1111/iju.12861.
- Pacheco, P, M Martinez-Gomez, B Whipple, C Beyer, and B R Komisaruk. 1989. “Somato-Motor Components of the Pelvic and Pudendal Nerves of the Female Rat.” *Brain Research* 490 (1): 85–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2758331>.
- Parsons, Matthew, William Tissot, Linda Cardozo, Ananias Diokno, and Cindy L

- Amundsen. 2007. "Normative Bladder Diary Measurements : Night Versus Day." *Neurourology and Urodynamics* 26 (4): 465–73. doi:10.1002/nau.
- Patra, Phani B, and Sayani Patra. 2013. "Sex Differences in the Physiology and Pharmacology of the Lower Urinary Tract." *Current Urology* 6 (4): 179–88. doi:10.1159/000343536.
- Pérez-Martínez, Carlos, and Vargas-Díaz Irma B. 2009. "La Nicturia Por Poliuria Se Presenta Aun En Ausencia de Obstrucción Infravesical . Valor Clínico Del Diario Vesical." *Rev Mex Urol* 69 (1): 3–6.
- Peters, Kenneth, Carrico, Donna and Burks, Frank. 2009. "Validation of a Sham for Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS)." *Neurourology and Urodynamics* 28 (1): 58–61. doi:10.1002/nau.20585.
- Peters, Kenneth M., Donna J. Carrico, Ramon A. Perez-Marrero, Ansar U. Khan, Leslie S. Wooldridge, Gregory L. Davis, and Scott A. MacDiarmid. 2010. "Randomized Trial of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Versus Sham Efficacy in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: Results From the SUMiT Trial." *Journal of Urology* 183 (4). Elsevier Inc.: 1438–43. doi:10.1016/j.juro.2009.12.036.
- Peters, Kenneth M., Scott A. MacDiarmid, Leslie S. Wooldridge, Fah Che Leong, S. Abbas Shobeiri, Eric S. Rovner, Steven W. Siegel, et al. 2009. "Randomized Trial of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Versus Extended-Release Tolterodine: Results From the Overactive Bladder Innovative Therapy Trial." *Journal of Urology* 182 (3). American Urological Association: 1055–61. doi:10.1016/j.juro.2009.05.045.
- Peters, Kenneth M, Donna J Carrico, Scott A MacDiarmid, Leslie S Wooldridge, Ansar U Khan, Craig E McCoy, Nicholas Franco, and Jason B Bennett. 2013. "Sustained Therapeutic Effects of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation: 24-Month Results of the STEP Study." *Neurourology and Urodynamics* 32 (1): 24–29. doi:10.1002/nau.22266.
- Preyer, Oliver, Wolfgang Umek, Thomas Laml, Vesna Bjelic-Radusic, Boris Gabriel, Martina Mittlboeck, and Engelbert Hanzal. 2015. "Percutaneous Tibial Nerve

- Stimulation versus Tolterodine for Overactive Bladder in Women: A Randomised Controlled Trial." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 191 (August): 51–56. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.05.014.
- Rickenbacher, Elizabeth, Madelyn A Bazz, Lyman Hale, Steven C Leiser, Stephen A Zderic, and Rita J Valentino. 2008. "Impact of Overactive Bladder on the Brain: Central Sequelae of a Visceral Pathology." *Pnas* 105 (30): 10589–10594. doi:http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0800969105.
- Sexton, Chris C, Karin S Coyne, Christine Thompson, Tamara Bavendam, Chieh-I Chen, and Alayne Markland. 2011. "Prevalence and Effect on Health-Related Quality of Life of Overactive Bladder in Older Americans: Results from the Epidemiology of Lower Urinary Tract Symptoms Study." *Journal of the American Geriatrics Society* 59 (8): 1465–70. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03492.x.
- Shea, V K, R Cai, B Crepps, J L Mason, and E R Perl. 2000. "Sensory Fibers of the Pelvic Nerve Innervating the Rat's Urinary Bladder." *Journal of Neurophysiology* 84 (4): 1924–33. doi:10.1152/jn.2000.84.4.1924.
- Shy, Michael, Steve Fung, Timothy B. Boone, Christof Karmonik, Sophie G. Fletcher, and Rose Khavari. 2014. "Functional Magnetic Resonance Imaging during Urodynamic Testing Identifies Brain Structures Initiating Micturition." *Journal of Urology* 192 (4). Elsevier Ltd: 1149–54. doi:10.1016/j.juro.2014.04.090.
- Smith, Michelle D, Michel W Coppeters, and Paul W Hodges. 2008. "Is Balance Different in Women with and without Stress Urinary Incontinence?" *Neurourology and Urodynamics* 27 (1): 71–78. doi:10.1002/nau.20476.
- Staskin, David R, Kenneth M Peters, Scott MacDiarmid, Neal Shore, and William C de Groat. 2012. "Percutaneous Tibial Nerve Stimulation: A Clinically and Cost Effective Addition to the Overactive Bladder Algorithm of Care." *Current Urology Reports* 13 (5): 327–34. doi:10.1007/s11934-012-0274-9.
- Stoller, ML. 1999. "Afferent Nerve Stimulation for Pelvic Floor Dysfunction." *European Urology* 35 (Suppl 2): 132.
- Sugaya, Kimio, Saori Nishijima, Minoru Miyazato, and Yoshihide Ogawa. 2005.

- “Central Nervous Control of Micturition and Urine Storage.” *Journal of Smooth Muscle Research = Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi* 41 (3): 117–32. doi:10.1540/jsmr.41.117.
- Sun, Tung-Tien. 2006. “Altered Phenotype of Cultured Urothelial and Other Stratified Epithelial Cells: Implications for Wound Healing.” *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 291 (1): F9–21. doi:10.1152/ajprenal.00035.2006.
- Surwit, Earl A, Jill Campbell, and B S N Kathy Karaszewski. 2009. “Neuromodulation of the Pudendal , Hypogastric , and Tibial Nerves With Pelvic Floor Muscle Rehabilitation.” *Neuromodulation* 12 (3): 175–79.
- Tadic, Stasa D., Derek Griffiths, Werner Schaefer, Cathy I. Cheng, and Neil M. Resnick. 2010. “Brain Activity Measured by Functional Magnetic Resonance Imaging Is Related to Patient Reported Urgency Urinary Incontinence Severity.” *Journal of Urology* 183 (1): 221–28. doi:10.1016/j.juro.2009.08.155.
- Tai, Changfeng, Mang Chen, Bing Shen, Jicheng Wang, James R. Roppolo, and William C. De Groat. 2011. “Irritation Induced Bladder Overactivity Is Suppressed by Tibial Nerve Stimulation in Cats.” *Journal of Urology* 186 (1). American Urological Association Education and Research, Inc.: 326–30. doi:10.1016/j.juro.2011.04.023.
- Tai, Changfeng, Jicheng Wang, Tao Jin, Ping Wang, Seong-Gi Kim, James R Roppolo, and William C de Groat. 2009. “Brain Switch for Reflex Micturition Control Detected by FMRI in Rats.” *Journal of Neurophysiology* 102 (5): 2719–30. doi:10.1152/jn.00700.2009.
- Takahashi, Ryosuke, Tsuyoshi Yoshizawa, Takakazu Yunoki, Pradeep Tyagi, Seiji Naito, William C De Groat, and Naoki Yoshimura. 2013. “Hyperexcitability of Bladder Afferent Neurons Associated with Reduction of Kv1 . 4 a -Subunit in Rats with Spinal Cord Injury.” *Journal of Urology* 190 (6). Elsevier Ltd: 2296–2304. doi:10.1016/j.juro.2013.07.058.
- Tanago, Emil A. 1985. “Tanagho, Emil A.: Anatomía Del Sistema Genitourinario. En: Smith Donald R. Urología General. 8ª. Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V., México, D.F., 1985, Pp. 1-12.” *Urología General*, 1–12.

- Thor, Karls B, and William C de Groat. 2010. "Neural Control of the Female Urethral and Anal Rhabdosphincters and Pelvic Floor Muscles." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 299: R416–38. doi:10.1016/j.juro.2012.02.2548.
- Valentino, Rita J, Susan K Wood, Alan J Wein, and Stephen A Zderic. 2011. "The Bladder-Brain Connection: Putative Role of Corticotropin-Releasing Factor." *Nat Rev Urol* 8 (1): 19–28. doi:10.1038/nrurol.2010.203.The.
- Van Balken, Michael R, Henk Vergunst, and Bart L H Bemelmans. 2004. "The Use of Electrical Devices for the Treatment of Bladder Dysfunction: A Review of Methods." *The Journal of Urology* 172 (3): 846–51. doi:10.1097/01.ju.0000134418.21959.98.
- Van Der Pal, Floor, Michael R. Van Balken, John P F A Heesakkers, Frans M J Debruyne, Lambertus A L M Kiemeney, and Bart L H Bemelmans. 2006. "Correlation between Quality of Life and Voiding Variables in Patients Treated with Percutaneous Tibial Nerve Stimulation." *BJU International* 97 (1): 113–16. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.05860.x.
- Vandoninck, V, MR van Balken, E Finazzi Agro, F Petta, C Caltagirone, JPFA Heesakkers, LALM Kiemeney, FMJ Debruyne, and BLH Bemelmans. 2003. "Posterior Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of Urge Incontinence." *Neurourology and Urodynamics* 22: 17–23.
- Vandoninck, Vera, Michael R. Van Balken, Enrico Finazzi Agrò, John P F A Heesakkers, Frans M J Debruyne, Lambertus A L M Kiemeney, and Bart L H Bemelmans. 2004. "Posterior Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of Voiding Dysfunction: Urodynamic Data." *Neurourology and Urodynamics* 23 (3): 246–51. doi:10.1002/nau.10158.
- Vecchioli-Scaldazza, Carlo, Carolina Morosetti, Azizi Berouz, Willy Giannubilo, and Vincenzo Ferrara. 2013. "Solifenacin Succinate versus Percutaneous Tibial Nerve Stimulation in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized." *Gynecology and Obstetrics Investigation* 75: 230–34. doi:10.1159/000350216.

- Vinken, Mathieu, Tamara Vanhaecke, Peggy Papeleu, Sarah Snykers, Tom Hengkens, and Vera Rogiers. 2006. "Connexins and Their Channels in Cell Growth and Cell Death." *Cellular Signalling* 18 (5): 592–600. doi:10.1016/j.cellsig.2005.08.012.
- Wachter, Stefan De, and Jean-jacques Wyndaele. 2003. "Frequency-Volume Charts : A Tool to Evaluate Bladder Sensation." *Neurourology and Urodynamics* 22 (July): 638–42. doi:10.1002/nau.10160.
- Wallner, Christian, Noshir F Dabhoiwala, Marco C DeRuijter, and Wouter H Lamers. 2009. "The Anatomical Components of Urinary Continence." *European Urology* 55 (4): 932–43. doi:10.1016/j.eururo.2008.08.032.
- Wibisono, Elita, and Harrina E Rahardjo. 2015. "Effectiveness of Short Term Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Non-Neurogenic Overactive Bladder Syndrome in Adults : A Meta-Analysis." *Acta Medica Indonesiana* 32: 188–200.
- Wood, Susan K, Madelyn A Baez, Seema Bhatnagar, Rita J Valentino, Wood Sk, Baez Ma, Seema Bhatnagar, and Valentino R J Social. 2009. "Social Stress-Induced Bladder Dysfunction : Potential Role of Corticotropin-Releasing Factor." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: 1671–78. doi:10.1152/ajpregu.91013.2008.
- Wu, Yi, Noshir F Dabhoiwala, Jaco Hagoort, Li-Wen Tan, Shao-Xiang Zang, and Wouter H. Lamers. 2017. "Architectural Differences in the Anterior and Middle Compartments of the Pelvic Floor of Young-Adult and Postmenopausal Females." *Journal of Anatomy* 230: 651–63. doi:10.1111/joa.12598.
- Xiao, Zhiying, Marc J Rogers, Bing Shen, Jicheng Wang, Zeyad Schwen, James R Roppolo, William C De Groat, and Changfeng Tai. 2014. "Somatic Modulation of Spinal Reflex Bladder Activity Mediated by Nociceptive Bladder Afferent Nerve Fibers in Cats." *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 307: 673–79. doi:10.1152/ajprenal.00308.2014.
- Yoo, Paul B., Eric E. Horvath, Cindy L. Amundsen, George D. Webster, and Warren M Grill. 2009. "Intraurethral Activation of Excitatory Bladder Reflexes in Persons with Spinal Cord Injury." In *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009*, 6781–84. doi:10.1109/IEMBS.2009.5333982.Intraurethral.

- Yoong, Wai, Alexandra E Ridout, Mellisa Damodaram, and Rosemary Dadswell. 2010. "Neuromodulative Treatment with Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Intractable Detrusor Instability: Outcomes Following a Shortened 6-Week Protocol." *BJU International* 106: 1673–76. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09461.x.
- Yoshimura, Naoki, Satoshi Seki, Kristin a Erickson, Vickie L Erickson, Michael B Hancellor, and William C. de Groat. 2003. "Histological and Electrical Properties of Rat Dorsal Root Ganglion Neurons Innervating the Lower Urinary Tract." *The Journal of Neuroscience* 23 (10): 4355–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12764124>.
- Yosimura, Naoki, Minoru Miyazato, Takeya Kitta, and Satoru Yoshikawa. 2014. "Central Nervous Targets for the Treatment of Bladder Dysfunction." *Neurourology and Urodynamics* 33: 59–66. doi:10.1002/nau.
- Zecca, C, G A Digesu, P Robshaw, F Puccini, V Khullar, A Tubaro, and C Gobbi. 2014. "Motor and Sensory Responses after Percutaneous Tibial Nerve Stimulation in Multiple Sclerosis Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Treated in Daily Practice." *European Journal of Neurology* 21 (3): 506–11. doi:10.1111/ene.12339.
- Zhu, De Ting, Xiao Jun Feng, Yun Zhou, and Jian Xian Wu. 2016. "Therapeutic Effects of Electrical Stimulation on Overactive Bladder : A Meta - Analysis." *SpringerPlus* 5. Springer International Publishing: 2032. doi:10.1186/s40064-016-3737-5.
- Zinner, Norman, Mark Harnett, Luann Sabounjian, Bobby Sandage, Roger Dmochowski, and David Staskin. 2005. "The Overactive Bladder-Symptom Composite Score: A Composite Symptom Score of Toilet Voids, Urgency Severity and Urge Urinary Incontinence in Patients with Overactive Bladder." *The Journal of Urology* 173 (5): 1639–43. doi:10.1097/01.ju.0000154692.73129.d8.

12. Anexos

12.1. Anexo A. Cuestionarios

12.1.1. Cuestionario OAB-q SF (Parte A).

Este cuestionario es para saber que tanto Usted ha sido afectada por los síntomas de la vejiga durante las últimas 4 semanas. Por favor marque con una paloma o una "X" la respuesta que mejor explique lo que usted ha sentido durante las pasadas cuatro semanas. Tenga Usted en cuenta que no hay respuestas correctas o incorrectas. Por favor asegúrese de contestar todas las preguntas.

En las pasadas 4 semanas, que tanto ha sido afectada por.....	Nada	Muy poco	Algo	Regular	Mucho	Muchísimo
1.- Una molesta urgencia de orinar	1	2	3	4	5	6
2.- Una súbita urgencia de orinar con o sin aviso previo	1	2	3	4	5	6
3.- Perdida accidental de pequeñas cantidades de orina	1	2	3	4	5	6
4.- Orinar de Noche	1	2	3	4	5	6
5.- Despertar por la noche para orinar	1	2	3	4	5	6
6.-Deseo urgente de orinar con escape involuntario de orina	1	2	3	4	5	6

12.1.2. Cuestionario OAB-q SF (Parte B).

Las preguntas anteriores fueron de cada síntoma de la vejiga. Para las siguientes preguntas, por favor piense en todos sus síntomas de la vejiga en general durante las últimas 4 semanas y como esos síntomas han afectado su vida. Por favor en cada pregunta conteste que tan frecuentemente se sintió así, conteste lo mejor que Usted pueda.

Por favor marque con una paloma o una "X" la mejor respuesta para cada pregunta.

Durante las pasadas 4 semanas qué tan frecuentemente sus síntomas de vejiga....	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	La mayoría del tiempo	Todo el tiempo
1. ¿Hicieron que usted planeara como llegar al baño en lugares públicos?	1	2	3	4	5	6
2. ¿La hicieron sentir como si algo estuviera mal con Usted?	1	2	3	4	5	6
3. ¿No dejaron que Usted descansara bien por la noche?	1	2	3	4	5	6
4. ¿La hicieron sentirse mal o frustrada por el tiempo que pasa en el baño?	1	2	3	4	5	6
5. ¿Hicieron que Usted evitara hacer actividades lejos de donde hay baños (como caminar, etc.)?	1	2	3	4	5	6
6. ¿La despertaron durante el sueño?	1	2	3	4	5	6
7. ¿Causaron que Usted disminuyera sus actividades físicas (ejercicio, deporte, etc.)?	1	2	3	4	5	6
8. ¿Le causaron problemas con su pareja o esposo (a)?	1	2	3	4	5	6
9. ¿Hicieron desagradable viajar con otros debido a las paradas continuas para ir al baño?	1	2	3	4	5	6
10. ¿Afectaron su relación con familiares y amigos?	1	2	3	4	5	6
11. ¿Evitaron que Usted durmiera lo suficiente?	1	2	3	4	5	6
12. ¿Provocaron que se sintiera apenada(o)?	1	2	3	4	5	6
13. ¿Causaron que Usted localizara el baño más cercano al llegar a un lugar desconocido?	1	2	3	4	5	6

12.1.3 Cuestionario Percepción del Paciente de su Condición Vesical (PPBC) (Coyne et al. 2006)

¿Cuál de los siguientes enunciados describe mejor el estado de su vejiga en este momento?

Por favor marque una sola respuesta.

1. ___ Mi vejiga no me causa ningún problema
2. ___ Mi vejiga me causa muy pocos problemas
3. ___ Mi vejiga me causa pocos problemas
4. ___ Mi vejiga me causa problemas regulares
5. ___ Mi vejiga me causa severos problemas
6. ___ Mi vejiga me causa muy severos problemas

12.2. Anexo B. Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

A quien corresponda: Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el PROTOCOLO DE INVESTIGACION titulado: "TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA CON ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVIOS TIBIAL: EFECTO DEL NÚMERO DE SESIONES Y GÉNERO"; que se realizará en el Centro de Urología Avanzada CUrA y cuyos objetivos consisten en "Evaluar el efecto del tratamiento con electro-estimulación del nervio tibial posterior en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva."

Estoy consciente de lograr los objetivos mencionados se estudiará el efecto de la estimulación eléctrica del nervio tibial en las primeras 24 horas, para lo cual acepto que se me implante una aguja de acupuntura muy fina en mi tobillo o en mi perna y que será estimulada con un impulso eléctrico que no me causara dolor o daño alguno. Estoy consciente que no existe riesgo para mi persona. Declaro que el investigador **Dr. Carlos Pérez Martínez**, me ha informado que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee, solamente informando de manera verbal o escrita de mi decisión. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, mi tratamiento no sería afectado.

Al firmar la presente carta de consentimiento, autorizo a que se use la información obtenida para cualesquier fin científico que persiga el investigador, siempre y cuando se respete mi privacidad y anonimato.

Nombre _____

Firma _____ Fecha _____

Testigo 1: _____ Firma _____

Testigo 2: _____ Firma _____

Investigador: DR. CARLOS PEREZ MARTINEZ Firma _____

12.3. Anexo C. Publicaciones

ARTÍCULO ORIGINAL
Rev Mex Urol. 2018 ene-feb;78(1):



Efecto de la electroestimulación percutánea del nervio tibial en pacientes con enuresis monosintomática. Experiencia inicial en México

Pérez-Martínez C,^{1,2} Palacios-Galicia JL,^{1,3} Vargas-Díaz IB,¹ Cruz-Gómez Y^{1,3}

Resumen

OBJETIVO: Analizar el efecto de seis sesiones de neuromodulación por electroestimulación del nervio tibial posterior en pacientes con enuresis monosintomática resistente al tratamiento y describir los factores de riesgo de la técnica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Ensayo clínico, aleatorizado, controlado y prospectivo, efectuado en pacientes de 6 a 15 años de edad, con antecedente de enuresis monosintomática de seis meses de evolución, sin reacción al tratamiento de primera y segunda línea. Los pacientes se asignaron al azar a dos grupos: 1) grupo activo (con electroestimulación) y 2) grupo placebo (sin electroestimulación), a quienes se aplicaron seis sesiones de neuromodulación por electroestimulación del nervio tibial posterior (grupo activo) o seis sesiones simuladas (grupo placebo). Se analizaron las variables de edad, nivel socioeconómico, sexo, evolución de la enuresis, diario vesical (antes y después del tratamiento) y uroflujometría. Para determinar la normalidad de los datos se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación entre grupos por sexo y tipo de tratamiento se realizó con la prueba paramétrica t de Student.

RESULTADOS: Se estudiaron 8 pacientes: 4 niñas y 4 niños, con promedio de edad de 10.6 ± 1.6 años. La edad y el sexo no mostraron diferencias estadísticamente significativas. La mejoría de los pacientes (noches secas) fue de $80 \pm 7.5\%$ en el grupo activo vs $3.7 \pm 1.2\%$ en el grupo placebo ($p < 0.001$). Los efectos adversos fueron escasos.

CONCLUSIONES: La neuromodulación por electroestimulación del nervio tibial posterior durante seis sesiones es efectiva en el tratamiento de pacientes con enuresis monosintomática resistente al tratamiento; es una técnica de bajo costo, fácilmente reproducible y con efectos adversos casi nulos.

PALABRAS CLAVE: Enuresis; nervio tibial; vejiga.

¹ Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala.

² Centro de Urología Avanzada CURA, Delicias, Chihuahua.

³ Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala.

Recibido: agosto 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia

Carlos Pérez Martínez
carlosperetz@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Pérez-Martínez C, Palacios-Galicia JL, Vargas-Díaz IB, Cruz-Gómez Y. Efecto de la electroestimulación percutánea del nervio tibial en pacientes con enuresis monosintomática. Experiencia inicial en México. Rev Mex Urol. 2018 ene-feb;78(1):
DOI: <https://doi.org/10.24245/revmexurol.v78i1.1719>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Posible mecanismo de acción de la neuromodulación tibial en la hiperactividad del detrusor. Papel de las interneuronas



C. Pérez-Martínez^{a,b,*}, I.B. Vargas Díaz^b y S. Cristóbal de León-Jaen^c

^a Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala de Xicohténcatl, México

^b Centro de Urología Avanzada (CURA), Delicias, Chihuahua, México

^c Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 10 de diciembre de 2015; aceptado el 18 de abril de 2016

Disponible en Internet el 27 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Neuromodulación;
Nervio tibial
posterior;
Vejiga hiperactiva;
Incontinencia urinaria

Resumen Se revisa la posible participación de las interneuronas en los mecanismos de acción de la neuromodulación por electroestimulación del nervio tibial posterior para tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva. Se incluye una breve revisión de la neurofisiología del tracto urinario inferior, del síndrome de vejiga hiperactiva, de las diferentes técnicas de neuromodulación para el tracto urinario bajo y de la participación de las interneuronas en el ciclo continencia-vaciamiento vesical. Se concluye que el potencial antidrómico generado por la electroestimulación para la neuromodulación, específicamente la electroestimulación del nervio tibial posterior, tiene efecto inhibitorio en el detrusor a través de las interneuronas medulares y que los cambios medulares (cambios en la expresión génica, neuropéptidos, entre otros) pueden prolongar su efecto, teniendo una sinergia de inhibición por los cambios plásticos supra-medulares, también ocasionados vía interneuronas. La plasticidad del sistema nervioso central podría explicar el efecto crónico de la electroestimulación del nervio tibial posterior y de otras técnicas de neuroelectroestimulación para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Jefe de Investigación y Desarrollo de Litomovil del Norte, S.A. de C.V./Centro de Urología Avanzada (CURA), Av. Agricultura Poniente 514, Col. Cerro, Ciudad Delicias, Chihuahua, México, C.P. 33000.

Teléfonos/Fax: +01639 4743676, 4725206, 4728872.

Correo electrónico: carlosperezmlg@adig.net.mx (C. Pérez-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.urologia.2016.04.004>

2007-4085/© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

MP38-20 TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL STIMULATION OF DORSAL NERVE OF CLITORIS FACILITATES URINARY CONTINENCE RECOVERY AFTER VAGINAL DISTENSION IN RATS

Jose L. Palacios*, Tlaxcala, Mexico; Carlos Pérez, Chihuahua, Mexico; Margot S. Damaser, Cleveland, OH; Margarita Juárez, Yolanda Cruz Gomez, Tlaxcala, Mexico

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Vaginal distension (VD) injures the external urethral sphincter, stretches pelvic nerves and induces urine leakage, a behavioral sign of stress urinary incontinence. Electrical pudendal nerve stimulation accelerates recovery from urinary incontinence. The aim of the present study was to determine whether in conscious rats transcutaneous electrical stimulation (TES) of the DNC facilitates urinary continence recovery after VD.

METHODS: Twenty adult nulliparous Wistar female rats (250–300 g) were anesthetized (ketamine, 60 mg/kg and xylazine, 7.5 mg/kg, ip) to undergo 4 h of VD (n=8), sham VD (n=5) or VD+TES (n=7). In VD animals, a 10-F Foley balloon catheter was inserted into the vagina and filled with 4 ml of water for 4 h. In SH animals, the catheter was placed into the vagina but not inflated. In the VD+TES animals, 3 stimulations (immediately, and 2 and 5 days after VD) were applied to the clitoral sheath for one hour with a pair of electrodes (0.9 mA, 20 Hz and 0.2 ms of duration). Micturition behavior and urinary parameters were evaluated during 6 h of dark, before and at 1, 3, 6 and 8 days after VD or SH VD.

RESULTS: Before VD, rats show a stereotyped behavior of micturition. No rat leaked urine. Voiding frequency and voiding volume were, 10±0.7 voids and 0.59±0.2 ml, respectively. After VD, stereotyped voiding behavior decreased at 1 day. From 1 to 3 days post VD, 100% of VD rats, with and without TES, leakage urine during behaviors implicating stress such as standing to reach food, sneezing, scratching, or standing on their hind legs for vertical exploration. Six and 8 days after VD, the percent of animals dripping urine decreased with TES (day 6, 70%; day 8, 28%) compared to those without TES (day 6, 87%; day 8, 75%). A similar effect of TES was observed on the number of leaks per animal at day 8 (TES 6±3 vs without TES 29±7; p<0.001).

CONCLUSIONS: VD-induced behavioral signs of urinary incontinence decrease gradually after the first 5 days post VD and TES accelerates functional recovery of continence. Further studies are required to compare effectivity of TES vs direct electrical pudendal nerve stimulation (invasive technique) on nerve regeneration after VD.

Source of Funding: CONACyT: 183446 YCG, JLPG-488223; Doctorado en Ciencias Biológicas, UATx.

Infections/Inflammation/Cystic Disease of the Genitourinary Tract: Interstitial Cystitis

Moderated Poster 39

Saturday, May 19, 2018

1:00 PM-3:00 PM

MP39-01 SUBGROUP DISCOVERY IN UROLOGIC CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME (UCPPS): CONSENSUS CLUSTERING FINDINGS FROM THE MAPP RESEARCH NETWORK

Kenneth Locke, Jr., Philadelphia, PA; J. Quentin Clemens, Ann Arbor, MI; Karl J. Kreder, Iowa, IA; H. Henry Lal, St. Louis, MO; John N. Krieger, Seattle, WA; Gerald L. Andriole, St. Louis, MO; Larissa V. Rodriguez, Jennifer Anger, Beverly Hills, CA; Robert Moldwin, New Hyde Park, NY; Michel A. Portari, Philadelphia, PA; Chris Mullins, Bethesda, MD; J. Richard Landis*, Philadelphia, PA

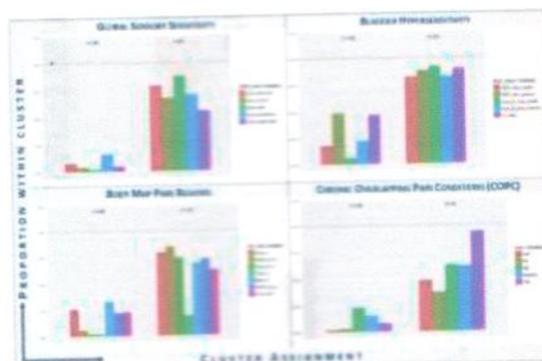
INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Defining patient phenotypes with different, clinically relevant symptom profiles is essential

for advancement of precision medicine approaches to UCPPS treatment. We performed consensus clustering within multiple subdomains of baseline data collected in the MAPP Research Network Epidemiology and Phenotyping (EP) Study. Resulting clusters were evaluated in terms of differential risk of improvement in longitudinal symptoms.

METHODS: Baseline symptom data from 424 participants (233 women, 191 men) with UCPPS (i.e., interstitial cystitis/ bladder pain syndrome or chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome) in the MAPP Research Network EP Study were analyzed. Consensus clustering was implemented to produce subgroups with maximal separation of baseline symptom profiles. A "mean consensus" score, using the empirical likelihood of pairs of patients being classified into the same cluster, was computed for each cluster. The resulting subgroups were evaluated in longitudinal models to investigate 48-week symptom improvement.

RESULTS: Subgroups resulting from 1,000 replications of consensus clustering were generated separately for each of four subdomains: 1) global sensory sensitivity, with maximal separation on "sensitivity to odors" (prevalence 2% vs. 88%); 2) bladder hypersensitivity with maximal separation on "pain increases as bladder fills" (prevalence 6% vs. 92%); 3) body map pain regions with maximal separation on "arm pain" (prevalence 4% vs 80%); 4) chronic overlapping pain conditions with maximal separation on "TMJ" (prevalence 8% vs 94%) (Figure). The mean consensus scores ranged from 81% to 97%, suggesting that these patient subtypes are highly reproducible. Furthermore, over 48-weeks of follow-up, the subgroup with high prevalences of bladder hypersensitivity features (cluster 1) was less likely to improve (p<0.01) in urological pain severity, and the subgroup with high prevalences of COPC features (cluster 2) was less likely to improve (p<0.01) in urinary severity.

CONCLUSIONS: These results hold great promise for scaling consensus clustering methods to expanded symptom domains to produce stable clusters that shed new insights into clinically relevant patient subtypes with differential longitudinal profiles.



Source of Funding: Funding for the MAPP Research Network was obtained under a cooperative agreement from National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH) (DK82370, DK82342, DK82315, DK82344, DK82325, DK82345, DK82333, and DK82316.)

Otorga la presente
CONSTANCIA
a

Dr. Carlos Pérez Martínez

Por haber obtenido el **Segundo Lugar** en la categoría de **Poster** por el trabajo titulado
"Efecto de 6 sesiones de Estimulación Eléctrica Percutánea del Nervio Tibial en Enuresis
Monosintomática. Estudio Caso-control. "
durante el **LXVIII Congreso Nacional de Urología** celebrado en
Acapulco, Guerrero del 14 al 19 de Noviembre de 2017



Dr. Mario Silvino Almanza Gutiérrez
Secretario



Dr. Jesús Torres Aguilar
Presidente de la Sociedad
Mexicana de Urología



Dr. Jorge Saucedo Molina
Tesorero

una Urología con valores

