



Artículo de revisión

Revision article

USO DE LA CAPSAICINA Y LA RESINFERATOXINA EN UROLOGÍA

USE OF CAPSAICIN AND RESINFERATOXIN IN UROLOGY

Dr. Guzmán Juan M. *

A pesar del correcto empleo de drogas apropiadas, la hiperreflexia y la hipersensibilidad de la vejiga son dos síntomas que desafían todos los intentos terapéuticos para controlarlos en forma completa. Frecuentemente estos cuadros se acompañan de una reducción de la capacidad y complacencia vesical, que provocan incontinencia, polaquiuria y dolor miccional rebeldes a tratamientos conservadores.

En los últimos años se ha observado un renovado interés en el uso de la capsaicina y su análogo, la resinferatoxina, para el tratamiento de la hiperreflexia y la hipersensibilidad vesical.

La capsaicina (*Genus Capsidium*) es una sustancia contenida en los pequeños ajíes muy picantes (*Capsidium Pepper*).

Puesta en contacto con las mucosas o la piel, produce una sensación dolorosa y quemante seguida de anestesia regional.

Esta propiedad ha sido usada en forma tópica y percutánea para aliviar los dolores de la osteoartritis, la neuralgia posherpética, la psoriasis y algunas enfermedades dolorosas del intestino.

La resinferatoxina es una sustancia extraída del *Euphorbia*, un cacto natural de Marruecos, cuyo fruto triturado, es usado en forma de emplastos por los naturales como analgésico percutáneo. La resinferatoxina actúa como un análogo ultrapotente de la capsaicina en una proporción de 100 a 10.000 veces mayor sin algunas de sus desventajas⁽⁴⁻¹⁰⁾.

La resinferatoxina es manufacturada por *Biochemicals International*⁽⁴¹⁾.

El efecto anestésico de estas sustancias estimuló la idea de emplearlas para desafrentizar a las vejigas hiperrefléxicas y controlar la sensibilidad en las hipersensibles⁽¹⁻⁴⁾.

OBSERVACIONES EXPERIMENTALES

Bases neurofuncionales

La función vesicouretral está comandada por reflejos que se organizan en centros y ganglios del sistema nervioso.

Estudios electrofisiológicos en gatos y ratas, han comprobado que la función vesical está controlada por dos grupos de reflejos, uno con centro supraespinal y otro espinal⁽⁵⁾.

En las dos especies, la estimulación eléctrica de las aferencias vesicales provoca un reflejo de contracción del detrusor, con una latencia de 100 a 150 mseg, latencia que corresponde a aferencias mielinizadas postganglionares tipo A-delta⁽⁶⁾.

Este es el reflejo espinobulbar que transmite las aferencias de los barorreceptores vesicales a través de las fibras A-delta hacia el bulbo.

Anexo a este reflejo dominante, otro reflejo de una latencia de 180 a 200 mseg, transporta aferencias nociceptivas por fibras c-amielínicas. Este reflejo secundario se pone en evidencia cuando la médula suprasacral es interrumpida y el reflejo vesicobulbar no puede ejercer ninguna influencia inhibitoria eferente.

En la etapa aguda de las lesiones medulares experimentales suprasacrales, las aferencias A-delta de la vejiga se atrofian rápidamente. En ese período ese fenómeno se pone en evidencia con la parálisis del detrusor, retención de orina e incontinencia por rebasamiento.

* Ex Presidente de la SAU

Ex Profesor de la Cátedra de Urología de la UBA

Cuando el centro medular sacro se recupera, aparece un reflejo de contracción del detrusor. Este fenómeno se acompaña con una repoblación de fibras c-amielínicas y algunas delgadas A-delta mielínicas, que transportan aferencias a la médula indemne. Este reflejo reemplaza al reflejo normalmente predominante, de centro supraespinal y es el responsable de las micciones automáticas similares a la de la vejiga hiperrefléxica del ser humano⁽⁷⁾.

La administración en forma sistémica de capsaicina, en embriones de ratas, provoca la destrucción del 95% de las aferencias c-amielínicas y del 75% en las ratas adultas, anulando la hiperreflexia vesical en estos animales⁽⁸⁾.

La acción de la capsaicina y la resiferatoxina, dependen de la afinidad de estas sustancias con los receptores específicos que han sido identificados experimentalmente en las pequeñas células de los ganglios medulares dorsales de las ratas⁽⁹⁾.

La capsaicina es una molécula liposoluble que cuando es inyectada en la vejiga, comienza su penetración en el organismo incorporándose y traspasando al urotelio a través de canales de intercambio iónico. La activación de receptores vainilloides, induce la entrada de Calcio y Sodio iónico en las aferencias c-amielínicas, provocando la depolarización del centro neuronal. Esto genera una respuesta periférica caracterizada por una fase de estimulación seguida de otra de marcada desensitización, anestesia y alteración de la neurona correspondiente^(10-11, 15).

La experimentación en ratas con lesiones medulares suprasacrales crónicas, ha sugerido que el efecto inhibitorio de la capsaicina intravesical es debido al ascenso de su influencia a lo largo de los nervios vesicales, provocando la liberación de encefalinas en los ganglios dorsales de la médula sacra⁽¹²⁾.

En su recorrido neural depleciona al neurotransmisor conocido como sustancia P (SP). Esta sustancia es uno de los principales responsables de la facilitación de la contractilidad del detrusor cuando ésta no puede ser inhibida por influencias suprasacrales (hiperreflexia).

La SP es un decapeptido no colinérgico no adrenérgico que se encuentra en la pared de la vejiga, las raíces dorsales de la médula, en los ganglios raquídeos sacrolumbares y en las astas posteriores de la médula espinal⁽¹⁷⁾.

En perros normales, provoca vasodilatación, hiperperistaltismo intestinal, sialorrea y contracción de la vejiga que no puede ser bloqueada por la atropina⁽¹⁹⁾.

En forma experimental, se ha comprobado que altas dosis de capsaicina inyectadas dentro de la vejiga, actuando a través de receptores vainilloides, provoca depleción de la SP en los ganglios raquídeos sacros⁽²⁰⁾.

La atenuación de estos neurotransmisores con la capsaicina en el ser humano bloquea las aferencias

provenientes de la vejiga disminuyendo la hiperreflexia y la sensibilidad nociceptiva vesical⁽²²⁾.

Uno de los neurotransmisores comprometidos en la modulación inhibitoria de la contractilidad del detrusor, es el neuropéptido intestinal vasoactivo (V.I.P.)⁽¹⁵⁾.

El V.I.P. se ha encontrado en el detrusor, en el trigono, la uretra y en las raíces posteriores sacras. Normalmente actúa como un modulador de las respuestas eferentes de la contractilidad muscular y contribuye a inhibir la actividad contráctil del detrusor durante el llenado, actuando en sintonía con la actividad facilitatoria de la sustancia P.

Este neurotransmisor se ha encontrado disminuido en las vejigas inestables comparadas con las vejigas normales⁽¹⁷⁾.

Los neurotransmisores no adrenérgicos no colinérgicos no son bloqueados por las drogas antiadrenérgicas, anticolinérgicas empleadas en la clínica humana, por lo que éstos escapan a los tratamientos convencionales⁽¹⁴⁾.

Es posible que la hiperactividad motora atropino-resistente, pudiera estar relacionada con una disminución real o relativa del neurotransmisor modulador V.I.P. o a través de un incremento real o relativo de la SP.

Esta posibilidad puede ser la responsable de la hiperreflexia o de la inestabilidad del detrusor⁽¹⁷⁾.

En los animales de experimentación, la instilación de capsaicina dentro de la vejiga provoca una severa inflamación del urotelio, edema parietal y depleción de la mucina glicosaminoglican, glicoproteína protectora contenida normalmente en la pared de la vejiga que interviene como barrera de la invasión bacteriana. Estas lesiones se recuperan totalmente a las 48 horas de la instilación⁽¹⁸⁾.

A pesar de la depleción de la mucina protectora en los animales instilados, llamativamente, la invasión de bacterias al suburotelio no se acentúa, aunque los glicosaminoglicanos desaparecen prácticamente en forma inmediata a la inyección⁽¹⁹⁾.

En forma inmediata a la instilación experimental de capsaicina, las ratas no muestran manifestaciones dolorosas, aunque el abombamiento y enrojecimiento del abdomen puede indicar la percepción de dolor⁽²⁰⁾.

La instilación de resiferatoxina en la misma especie, no provoca ninguna reacción que pueda interpretarse como intolerancia o dolor⁽²¹⁾.

APLICACIÓN EN CLÍNICA

La capsaicina empleada en forma de instilación intravesical, ha sido empleada con buenos resultados en la hiperreflexia vesical de la Esclerosis en Placas⁽²²⁻²⁵⁾, en la incontinencia de los parapléjicos espásticos⁽²⁴⁻²⁶⁾ en la hipersensibilidad vesical y en la inestabilidad motora del detrusor⁽²⁶⁻⁴⁰⁾.

Indicaciones y criterios de exclusión

La instilación de capsaicina o resinferatoxina dentro de la vejiga, tiene por objetivo anular las contracciones reflejas o no inhibidas del detrusor que provocan incontinencia de orina y polaquiuria no controlables por otros medios.

También se las puede emplear para atemperar la hipersensibilidad de la cistitis intersticial cuando otras medidas ya han sido intentadas sin un resultado efectivo⁽²⁶⁻²⁷⁾.

a) Indicaciones

- Como tratamiento sintomático de la hiperreflexia y la hipersensibilidad vesical.
- Pacientes lúcidos de más de 18 años que entiendan y acepten el procedimiento y curso del tratamiento.
- Fracaso de otros tratamientos conservadores durante un período mayor de un año.
- Estabilidad de enfermedad neurológica durante un tiempo de seis meses a un año.
- Ausencia de reflujo vesicoureteral, displasia urotelial, tumor del urotelio, infección urinaria en actividad, litiasis urinaria.

b) Criterios de exclusión

- Vejigas retraídas de baja capacidad (< 100 ml).
- Alteraciones de hemocoagulación.
- Disreflexia autonómica severa.
- Hipersensibilidad a las neurotoxinas.
- Mujeres embarazadas o lactando.
- Enfermedad psiquiátrica, cardiovascular, renal o hepática severa.

Estudios previos

- Examen clínico completo.
- Examen cardiovascular y riesgo quirúrgico.
- Exámenes convencionales de laboratorio, coagulograma, urocultivo y citología neoplásica urinaria.
- Ecografías del aparato urinario: renal, vesical pre y post-miccional, ecografía prostática o ginecológica.
- Rx de tórax, uretrocistografía retrógrada investigando reflujo vesicoureteral.
- Estudio urodinámico: flujometría y cistometría de llenado.

Procedimiento

Aunque todavía no ha sido aceptado un protocolo definitivo, se han propuesto las siguientes normas^(28, 30, 31).

- 1) Una vez decidida la instilación intravesical de capsaicina o resinferatoxina, el paciente debe ser informado del procedimiento, las expectativas esperadas y las complicaciones y riesgos que conlleva.
- 2) Si el procedimiento se lleva a cabo en una institución asistencial, el protocolo debe ser autorizado por el Comité de Bioética correspondiente.
- 3) El paciente será evaluado urodinámicamente. Si se

comprueba disminución acentuada de la capacidad y complacencia, debe ser reevaluado bajo los efectos de una anestesia peridural o general, que se aprovechará para hacer la instilación de la neurotoxina.

- 4) Ya que la capsaicina disuelta en etanol puede provocar irritabilidad extrema y fenómenos de automatismo medular no controlables en los parapléjicos, el procedimiento debe hacerse con el paciente internado y en un ambiente que disponga de los elementos técnicos necesarios para el control clínico de urgencia.
- 5) Con el paciente acostado y la uretra lubricada con jalea de lidocaína al 2%, la vejiga se cateteriza con una sonda de triple vía con balón de retención (Foley triple vía calibre 10 Fr). Una vía para llenar el balón de retención y las restantes para instilar la solución y medir las presiones vesicales.
- 6) Instalada la sonda y retirado el residuo, se instila dentro de la vejiga 40 ml de lidocaína al 2% sin epinefrina, manteniéndola en su interior durante 20 minutos y vaciando después el contenido vesical.
- 7) Durante el procedimiento el paciente puede tener alteraciones de la presión, y ritmo cardíaco, por lo debe ser monitorizado durante todo el procedimiento y hasta veinte minutos después de haberlo terminado.
- 8) Dado que las soluciones de capsaicina tienen efectos iniciales diferentes de las de resinferatoxina estas soluciones tienen una forma distinta de preparación y aplicación.
- 9) La solución usada por *De Seze y col.* (1998) se prepara con 30 mg de capsaicina sintética que se diluye en 100 ml de etanol disuelto al 30% en suero fisiológico⁽²⁸⁾.
- 10) Cuando se emplea esta sustancia se usan 100 ml de una solución de alcohol etílico al 30% en suero que contiene 1 a 2 milimol/l de capsaicina.
- 11) Esta solución se instila lentamente en 2 a 5 minutos, manteniéndola dentro de la vejiga durante 30 minutos⁽³⁰⁻³⁴⁾.
- 12) Durante la instilación el paciente debe ser monitorizado con cistometría y cardiológicamente.
- 13) Si la vejiga tiene hipercontractilidad es prudente administrar 30 ml de suero fisiológico con 10⁻⁸ M/l de resinferatoxina a un flujo de 20 ml/m y mantenerla dentro de la vejiga durante 30 minutos⁽³⁵⁾.
- 14) Cualquiera sea el fármaco empleado, el paciente deberá permanecer bajo control en una sala de cuidado intermedio en la que será monitorizado durante 2 a 48 horas.
- 15) Se tendrá especial cuidado en los parapléjicos espásticos de niveles por encima de D6, proclives a desarrollar crisis de automatismo medular severas.
- 16) Después de la instilación debe ser instalada una sonda en permanencia durante dos a tres días, para luego continuar con el control clínico y urodinámico si el paciente orina espontáneamente, y si no lo hace,

mantener un plan de cateterismo intermitente limpio.
17) Aunque no existe unanimidad de criterios, se aconseja la cobertura con antibióticos comenzando 24 horas antes y manteniéndola cuatro días después del procedimiento.

Tolerancia

Los fenómenos colaterales a indeseables aparecen sistemáticamente, aunque en diferente intensidad en todos los pacientes hiperrefléxicos e hipersensibles, tanto en los tratados con capsaicina o con resinferatoxina como en los inyectados sólo con el diluyente de esas neurotoxinas (etanol al 30% en suero fisiológico o sólo suero fisiológico).⁽²⁶⁾

De los inyectados con capsaicina, controlados a las dos semanas, con cistoscopias y biopsias vesicales, ninguno de ellos mostraron lesiones uroteliales atribuibles a la droga⁽²⁷⁾.

Ya que pudiera esperarse que el diluyente de la capsaicina, el etanol (alcohol) por su carácter neurolítico, pudiera tener participación en los efectos clínicos atribuibles a la neurotoxina, se analizaron los efectos alejados después de la instilación exclusiva de etanol diluido al 30% en 20 pacientes, 10 con vejigas hiperrefléxicas y 10 neurológicamente normales.

En esta investigación se concluyó que los resultados urodinámicos observados con la solución de capsaicina, eran superiores a los que sólo se les había inyectado el etanol en la misma concentración y volumen. Los síntomas irritativos inmediatos eran similares en ambos grupos⁽²⁸⁾.

La instilación de 100 ml de una solución de capsaicina menos concentrada con 0,1 a 10 micromol/l provocaba efectos desagradables menos intensos, pero también fueron menores los efectos terapéuticos, que sólo se evidenciaron cuando la concentración se elevaba a 1 ó 2 milimol/l de capsaicina^(26, 33-34).

Diez pacientes tratados con la solución de capsaicina a esa concentración, a pesar de la agravación inicial, después de dos semanas, se mostraron satisfechos con el tratamiento.

La polaquiuria en este grupo, se redujo ostensiblemente después del primer mes de 6,7 a 2,6 micciones en 24 horas. En contraste, la polaquiuria se intensificó en el mismo período en todos los que sólo habían sido tratados con la solución de etanol⁽²⁶⁻³³⁾.

Los episodios de incontinencia por hiperreflexia se hicieron menos frecuentes en los pacientes medicados con capsaicina que en los tratados con el placebo (de 3,9 a 0,6 en 24 horas).

Paralelamente, se pudo comprobar una marcada mejoría de todos los parámetros urodinámicos en los tratados con capsaicina⁽²⁸⁻³³⁾.

En los pacientes inyectados con resinferatoxina, que conservan la sensibilidad, el procedimiento no provoca inconvenientes de mayor hipersensibilidad ni agravación inicial de la hiperreflexia⁽²¹⁾.

En el tratamiento de las vejigas hiperrefléxicas resistentes a otros moduladores de la contractilidad del detrusor, los beneficios de la instilación de capsaicina son significativos, aunque los efectos iniciales puedan ser desagradables.

En los que mantienen la sensibilidad vesical, los síntomas dolorosos pueden intensificarse de tal manera mientras dura la instilación que obliguen a suspender el procedimiento o emplear algún tipo de anestesia para continuarlo⁽²⁸⁾.

La hipersensibilidad acentuada puede perdurar una o dos semanas después de la instilación. Este período puede ser manejado con analgésicos convencionales, requerir anestesia peridural continua o la inyección de un corticoide de depósito peridural y obligar al uso transitorio de una sonda en permanencia.

Por lo general, el agravamiento inicial se atenúa lentamente al pasar los días y desaparece alrededor de las dos a tres semanas⁽²⁸⁾.

Para disminuir los síntomas irritativos durante la instilación se ha propuesto reemplazar la capsaicina por la resinferatoxina mejor tolerada, y/o la inyección previa dentro de la vejiga de anestésicos locales activados por iontoforesis⁽²⁹⁻³¹⁾.

El efecto irritante la capsaicina puede ser atemperado usando el aceite de oliva como vehículo⁽³²⁾.

El uso de un anestésico local (20 a 40 ml de lidocaína al 2% sin epinefrina) instilada en forma previa a la inyección de capsaicina y mantenida cinco a veinte minutos ha sido propuesto para atenuar la sobreactividad motora y/o sensitiva que las neurotoxinas provocan inicialmente⁽³³⁾.

Esta sintomatología (dolor ardor, tenesmo, crisis autonómica) puede durar 5 a 30 minutos y puede perdurar con dolor, polaquiuria e incontinencia por dos o tres días⁽²⁸⁾.

En 13 pacientes con vejigas hiperrefléxicas tratados con capsaicina sin ningún tipo de anestesia, el dolor intenso duró alrededor de 5 minutos y se mantuvo decreciendo durante quince minutos más. En dos pacientes de esta serie el ardor fue tan intenso que el procedimiento debió ser suspendido para poder reanudarlos algunos minutos después⁽²⁸⁾.

La intensidad de esta sintomatología inicial parece estar en relación con la concentración de capsaicina en la solución de etanol.

Una solución de 300 ml de etanol al 30% con 10 micromol/l de capsaicina sólo provoca una atenuada sensación de ardor. De 14 pacientes solamente dos tuvieron hematuria que cedió espontáneamente a los pocos días⁽²⁶⁾.

Efecto sobre la contractilidad del detrusor

En las primeras horas posteriores a la instilación de capsaicina, la contractilidad del detrusor se acentúa en forma de una contracción sostenida o intermitente estabilizándose al fin de la infusión y calmándose a las

24 horas. Durante esas horas habitualmente la orina debe ser drenada con una sonda en permanencia⁽²⁶⁾.

Generalmente todos los instilados recuperan la micción espontánea cuando son liberados del catéter; sin embargo, en una serie de 14 pacientes, en dos de ellos, el residuo fue en aumento, obligando a mantener el cateterismo intermitente⁽²⁶⁾.

Resultados alejados

En dos centros europeos, uno en Londres y otro en Lovaina, se compararon los resultados obtenidos con la instilación de 1 a 2 mmol/l de capsaicina diluida en 100 ml de etanol al 30% en suero fisiológico en 49 pacientes con vejigas hiperrefléxicas por esclerosis múltiple (30 mujeres, 19 varones entre 23 y 66 años - media 42 años).

Para disminuir los efectos indeseables de la capsaicina, se instiló diez minutos antes del procedimiento, 40 ml de una solución anestésica de lidocaína al 2% que se retiró 20 minutos después⁽³³⁾.

Cien ml de la solución de capsaicina se instalaron lentamente durante 30 minutos bajo monitoreo cardiológico y urodinámico continuo.

En un control de cinco años, a 79 pacientes con incontinencia de orina por hiperreflexia vesical por esclerosis múltiple y 4 neurológicamente normales, se los trató con soluciones con 10 ó 20 milimol/l de capsaicina diluida en etanol al 30% en suero fisiológico y solamente el diluyente en 5 pacientes.

En los pacientes con detrusor hiperrefléxico, la continencia se recuperó totalmente en el 44% de ellos, la mejoría fue satisfactoria en el 36% y fracasó en el 20%.

Los que tuvieron beneficio con una sola instilación lo mantuvieron durante 3 a 6 meses.

En los sólo mejorados transitoriamente, se repitió la instilación cuando reaparecieron los síntomas, consiguiendo los mismos resultados, con lo que la mejoría perduró en total entre 3 y 5 años.

Se observó que la capsaicina no tuvo efecto en las vejigas de baja complacencia arrefléxicas y ninguna modificación urodinámica en las vejigas neurológicamente normales.

Después de la intensificación inicial de los síntomas, la polaquiuria disminuye considerablemente a los tres meses, en especial en aquéllos que han tenido hematuria.

En una serie de 14 pacientes, la mejoría perduró entre 9 a 12 meses, aunque en algunos se prolongó hasta un año y medio. Al cabo de ese tiempo el procedimiento pudo ser repetido con los mismos resultados⁽²⁶⁾.

La incontinencia por hiperreflexia mejora a los tres meses, aunque puede persistir más tiempo en los lesionados medulares altos (superior a D8).

La mayor experiencia se ha hecho en lesionados medulares con vejigas hiperrefléxicas⁽²⁷⁻³⁶⁾.

En 10 pacientes con hiperreflexia del detrusor referidos por de Seze y col., la instilación de 30 mg de cap-

saicina diluida en 100 ml de etanol al 30% en suero fisiológico, al mes la polaquiuria mejoró de $9,3 \pm 6,1$ a $6,7 \pm 3,8$ ($p = 0,016$)⁽²⁸⁾.

Los episodios de incontinencia bajaron de $3,9 \pm 1,6$ a $0,6 \pm 0,8$ episodios por ida ($p = 0,0008$) y la capacidad cistométrica, aumentó de 169 ± 68 ml a 299 ± 96 ml ($p = 0,01$).

La máxima presión del detrusor tiende a disminuir progresivamente para estabilizarse a los cinco o seis meses.

La máxima presión de contracción del detrusor en esta serie no fue constante, aunque descendió de 77 ± 24 a 53 ± 27 cm/H₂O a los 30 días de control⁽²⁸⁾.

En 18 pacientes con hiperreflexia vesical tratados con capsaicina por De Rider y col. (1997), la capacidad vesical aumentó después del tratamiento, de 169 ± 80 ml a 320 ± 129 ml y la presión máxima del detrusor bajó de 68 ± 29 a 49 ± 28 cm de H₂O⁽³³⁾.

En esta serie, 11 de 18 pacientes (61%) continuaron con cateterismo intermitente sin incontinencia, 3 (17%) tuvieron una manifiesta mejoría con reducción marcada de los episodios de incontinencia de urgencia y 4 (22%) sólo experimentaron un discreto incremento de la capacidad vesical.

En 49 pacientes con hiperreflexia del detrusor de una serie analizada en Lovaina (Bélgica), se informó que todos los pacientes tratados con capsaicina empeoraban sus síntomas durante los primeros 3 a 10 días y luego mejoraban paulatinamente⁽³³⁾.

La capacidad vesical aumentó de 194 ± 82 a 247 ± 96 ml y la presión máxima del detrusor bajó de 58 ± 25 a 28 ± 10 cm de agua. Este estudio consideró que los resultados obtenidos fueron excelentes en el 27% de los casos (13 p.) satisfactorios en el 55% (27 p.) y no satisfactorios en el 18% (9 p.)⁽³³⁾.

Empleando 30 cm³ de una solución de resinferatoxina con 10⁻⁸ Mol/l instilados en 30 minutos, a un flujo de 20 ml/m se mantuvieron dentro de la vejiga 30 minutos. El control de los resultados se hizo a los 15 minutos y cuatro semanas después del procedimiento⁽³⁵⁾.

En una serie de 7 pacientes, con detrusor hiperrefléxico, la solución de resinferatoxina aumentó la capacidad vesical de $175 \pm 36,05$ a $280 \pm 93,33$ ml ($p < 0,01$). La presión máxima del detrusor no sufrió modificaciones.

En 8 pacientes normales la resinferatoxina no produjo ninguna alteración⁽³⁵⁾.

Las soluciones empleadas

Todavía no existe un consenso establecido para saber cuál de estas neurotoxinas debe ser empleada en clínica humana, en qué concentración deben ser usadas, y cuál es el mejor vehículo para disolverlas y aplicarlas.

Se han propuesto diferentes procedimientos:

La solución de capsaicina

En 1992, Fowler y col.⁽²⁹⁾ y De Seze y col.⁽²⁸⁾ usan

30 mg de capsaicina disuelta en 100 ml de solución de etanol en suero fisiológico al 30%.

Cruz y col.⁽²⁷⁾ (1997) usan 125 ml de solución de alcohol etílico, diluido en suero fisiológico al 30% con 1 milimol (0,3 mg de capsaicina por litro) y la mantienen dentro de la vejiga 30 minutos para retirarla después.

Las instilaciones con capsaicina, se han hecho luego de dejar previamente dentro de la vejiga, 40 ml de lidocaína al 2%, o bajo anestesia general. Esta solución anestésica se deja dentro de la vejiga durante treinta minutos y después se retira⁽²⁸⁾.

La solución de resinferatoxina

Por sus propiedades similares y la mejor tolerancia, la resinferatoxina reemplaza con ventaja a la capsaicina.

La mejor tolerancia del procedimiento no hace necesario el uso de anestesia general ni la internación de los pacientes.

Lazzeri y col., usan 30 ml de una solución salina de resinferatoxina al 10^{-8} Mol que instilan a razón de 20 ml/minuto dentro de la vejiga y la mantienen dentro de ella durante treinta minutos⁽³⁵⁾.

Rivas y col. usan 100 ml con 0,5 a 1 micromol/l de resinferatoxina disuelta en suero fisiológico. Llamativamente los mejores resultados se obtuvieron con las dosis de 0,5 micromol/l, 58% y 48% respectivamente⁽³⁶⁾.

COMENTARIOS

El uso de la capsaicina en forma intravesical en vejigas normales provoca inicialmente, un aumento de la contractilidad del detrusor y facilitación de la micción.

Al mismo tiempo causa una sensación urente en la región suprapúbica que puede ser muy intensa.

Ninguno de estos efectos ha sido referido cuando se emplea resinferatoxina⁽³⁵⁻³⁶⁾.

Estas respuestas diferentes puede estar relacionadas con la mayor lentitud de la resinferatoxina en atravesar el urotelio para estimular las terminales nerviosas por ser de moléculas más voluminosas⁽³⁷⁾.

En los lesionados medulares el efecto de la capsaicina no es constante.

Es posible que esto esté relacionado con la coexistencia de un factor de crecimiento nervioso (F.C.N.) que aparece en los traumatismos medulares después de que la lesión se ha instalado.

Empleando el anticuerpo monoclonal de crecimiento nervioso 2.55 Sigma, ha sido detectado el FCN en biopsias de 5 vejigas hiperrefléxicas humanas en forma abundante en la membrana basal del urotelio, en los linfocitos inflamatorios, en las terminales, en los nervios de la vejiga y en menor cantidad en las fibras musculares del detrusor⁽¹³⁾.

En 4 vejigas arrefléxicas humanas el dosaje de FCN no se detectó o era poco evidente.

Los mejores resultados clínicos, después de la ins-

tilación intravesical de capsaicina se observaron en aquellos pacientes que mostraron altos niveles de FCN en sus biopsias y resultados poco significativos en aquellos con hiperreflexia vesical con bajo o ningún FCN en sus biopsias⁽¹³⁾.

La resinferatoxina funciona de la misma manera que la capsaicina y ambas actúan a través de receptores vainilloides⁽³⁸⁾.

La desensitización creada por la resinferatoxina aparece sin un episodio previo de estimulación refleja y esto puede ser interpretado como de baja actividad o escasa toxicidad.

Sin embargo, los efectos urodinámicos son similares a los de la capsaicina⁽³⁵⁻³⁶⁾.

Muchos de los interrogantes surgidos con la aplicación clínica de estas sustancias todavía no han sido respondidos.

Todavía no está totalmente aclarado cuál es la mejor concentración de la droga, el mejor vehículo y la duración y la frecuencia del tratamiento.

La capsaicina ha mostrado poder modular las afecciones de los reflejos de la micción y es capaz de atenuar la hiperreflexia del detrusor cuando se instila en concentraciones por encima de 2 ml⁽³⁸⁾.

También se han referido buenos resultados, aunque no superiores, empleando capsaicina en etanol diluido al 30, 10 o 1%, así como usando 100 micromol/l a 2 milimol/l diluidos en aceite de oliva⁽³⁰⁻³⁹⁾.

Una de las ventajas de estas neurotoxinas es que pueden sustituir y/o complementar a los anticolinérgicos y antimuscarínicos atenuando sus efectos secundarios, sin modificar la contractilidad del detrusor.

Estas sustancias pueden ser aplicadas una o dos veces por año y no han mostrado dejar lesiones residuales.

No existe referencia bibliográfica de su uso en personas menores de 18 años.

De acuerdo con la experiencia recogida, no sólo están indicadas en el tratamiento de la hipercontractilidad del detrusor de origen neurogénica o no neurogénica, sino también para atenuar los cuadros dolorosos crónicos de las vejigas hipersensibles y de la cistitis intersticial rebelde a otros tratamientos⁽³⁹⁾.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La instilación intravesical de las neurotoxinas capsaicina y resinferatoxina bloquea la liberación de neurotransmisores comprometidos en la transmisión de estímulos nociceptivos aferentes nacidos en la vejiga.

Este efecto aparece entre 24 y 72 horas después de que el fármaco es instilado dentro de la vejiga.

A pesar de que ambas sustancias actúan en forma similar, la resinferatoxina es mejor tolerada y permite la instilación sin recurrir a la anestesia general.

El mayor efecto irritativo inicial de la capsaicina puede atribuirse a la mayor rapidez de permeación a

través del urotelio por tener moléculas más pequeñas que la resinferatoxina y al solvente empleado en su solución, el alcohol etílico al 30%, que de por sí tiene más efectos irritantes que el suero fisiológico.

La actividad de la resinferatoxina es entre 100 a 10.000 veces mayor que la de la capsaicina. De acuerdo con esa propiedad, las concentraciones empleadas han sido diferentes en cada caso.

Estas neurotoxinas actúan deplecionando la neurotransmisión de las aferencias nociceptivas de la vejiga cuando es instalada en su interior. Este proceso suprime la hipercontractilidad refleja del detrusor descentralizado.

De la misma manera, disminuyen los síntomas irritativos de las vejigas hipersensibles y aumenta la capacidad de las vejigas con inestabilidad motora.

Es posible que este efecto esté en relación con la aparición de un factor de crecimiento nervioso que aparece en la vejiga después de que una lesión medular se ha establecido.

Este factor estaría vinculado con el incremento de la reaferentización c-amielínica sensible a estas neurotoxinas a través de sus receptores vainilloides.

BIBLIOGRAFÍA

- Maggi, C.A.; Melli, A.: The sensor efferent function of capsaicin-sensory neurons. *Gen. Pharmacol.*, 19, 1: 1988.
- Geirsson, G.; Fall, M.; Sullivan, L.: Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor of hyperreflexia. *J. Urol.*, 154, 1825, 1995.
- Lazzery, M.; Beneforti, P.; Benaim, G.; Maggi, C.; Lecci, A.; Turini D.: Intravesical capsaicin for treatment of severe bladder pain: a randomized controlled study. *J. Urol.* 156, 947, 1996.
- Lazzery, M.; Beneforti, P.; Turini, D.: Urodynamic effect of intravesical resinferatoxina in humans: preliminary results in unstable detrusor. *J. Urol.* 158, 2093-2096, 1997.
- Hoyle, Ch.H.V.; Lincoln J.; Burnstock G.: Neural control of pelvic organs: Handbook of Neuro-Urology. Ed. David N. Rushton, N.Y., 1, 1-54, 1995.
- Mallory, B.; Steers, W.D.; De Groat, W.C.: Electrophysiology of micturition reflex in rats. *J. Physiol.*, part. 2, 257: R410, 1989.
- De Groat, W.C.; Kawatani, M.; Hisamitsu, T.; Cheng, C.L.; Ma, C.P.; Thor, K.; Steers W.D.; Roppol, O.J.R.: Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 30 Suppl. S71, 1990.
- Szolesányi, J.; Janesó-Gabor, A.; Joo, F.: Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effect of capsaicin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 287: 157, 1975.
- Szallasi, A.; Conte, B.; Goso, B.; Blumberg, P.M.; Manzini, S.: Characterization of a peripheral vainilloid (capsaicin) receptor in the urinary bladder of the rat. *Life Science*, 52: 221, 1993.
- Szallasi, A.; Blumberg, P.M.: Specific binding of resinferatoxina, an ultrapotent capsaicin analog by dorsal root ganglion membranes. *Brain Res.* 524: 106, 1990.
- Craft, R.M.; Porreca, F.: Long-lasting desensitization of bladder afferents following intravesical resinferatoxina and capsaicin in the rat. *Pain*, 317-332, 1995.
- Dasgupta P.; Chandiramani, V.; Fowler, C.J. y col.: Intravesical capsaicin. Its effects on nerve sensitive in human urinary bladder. *Neurourol. Urodynam.* 15: 373-374, 1996.
- Lazzery, M.; Lecci, A.; Beneforti, P.; Spinelli, M.; Del Popolo, G.; Mingione, G.; Arganini, L.; Zenollo, A.; Turini, D.: Bladder nerve growth factor (NGF) expressing-predicts outcome in patient treated by intravesical capsaicin for refractory detrusor hyperreflexia. *Abst. Neurol. and Urodyn.*, V. 18, N.4, 18, 1989.
- De Groat W.C.; Kawatani M.: Enkephalinergic inhibition in parasympathetic ganglia of urinary bladder of the cat. *J. Physiol.*, 413: 13-29, 1989
- Sjögren, C.; Andersson, K.E.; Mattiasson, A.: effects of V.I.P. on isolated urethral and urinary bladder smooth muscle from rabbit and man. *J. Urol.*, 133: 136-140, 1985.
- Janesó, G.; Király, E.; Joo, F.; Such, G.; Nagy, A.: Selective degeneration by capsaicin of a subpopulation of primary sensory neurons in the adult rats. *Neurosci. Letter*, 59: 209, 1985.
- Palea, S.; Pietra, C.: Involvement of spinal NK1, and opioids receptors in modulating the inhibitory effect of capsaicin on micturition reflex in the acute spinalized guinea pig. *J. Urol.*, 16: 1998-1005, 1998.
- Shupp, R.; Dolores, E.; McCue, E.; Peter, R.; Sedor, J.F.; Mulholland, M.; Chancellor, M.B.; Michael, B.: Acute intravesical capsaicin on bladder mucin/glycosaminoglycan layer in control and spinal cord. *AUA Proc.* Vol. 153, Suppl. 263 A, 137, 1995.
- Nagy, J.I.; Iversen, L.L.; Goedert, M.; Chapman, D.; Hunt, S.D.: Dose-dependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *J. Neurosci.* 3: 399, 1983.
- Craft, R.; Carlisi, V.J.; Mattia, A.; Herman, R.; Porreca, F.: Behavioural characterization of the excitatory and desensitizing effects of capsaicin and resinferatoxina in the rat. *Pain* 55: 2-5, 1993.
- Craft R.M.; Cohen S.M.; Porreca F.: Long-lasting desensitization of bladder afferents following intravesical resinferatoxina and capsaicin in the rat. *Pain* 61: 317-332, 1995.
- Chandiramani V.A.; Peterson, T.; Beck, R.O.; Fowler, C.J.: Lesson learn from 44 intravesical installations of capsaicin. *Neurourol. Urodynam.*, 13: 348-349, 1994.
- Fowler, C.J.; Jewkes, D.; McDonald, W.I.; Lynn, B.; De Groat, W.C.: Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet*, 339: 1939, 1992.
- Joseph, P.A.; Wiart, L.; Petit, H. y col.: The effects of capsaicin in detrusor neurogenic hyperactivity. A double blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. 35th Annual Scientific Meeting of the International Medical Society of Paraplegia. Atlanta. *Spinal Cord Suppl.* 34: 52, 1996.
- Geirsson, G.; Fall, M.; Sullivan I.: Clinical and urodynamic effect of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. *J. Urol.*, 154: 1825, 1995.
- Cruz, F.; Guimaraes, M.; Silva, C.; Rio, M.E.; Coimbra, A.; Reis, M.: Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effect in patient with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J. Urol.* 157: 585-589, 1997.
- Wiart, L.; Joseph, P.A.; Petit, H.; Dosque, J.P.; Ferriere, J.M.; Brochet, B.; Gaujard, E.; Barat, M.: The effects of capsaicin in neurogenic hyperreflexic detrusor. A double

- blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. Preliminary results. *Spinal Cord*. 36: 95-99, 1998.
28. De Seze M.; Wiart, L.; Joseph, P.A.; Dosque, J.P.; Mazaux J.M.; Barat, M.: Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: A double-blind placebo-controlled study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurourol. and Urodynamicam.*, 17: 513- 523, 1998.
 29. Fowler, C.D.; Beck, R.O.; Gerrard, S.; Betts; Fowler, C.G.: Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 57, 169, 1994.
 30. Sedor, J.F, Shupp-Byrne, D.; McCue, P.; Rivas, D.A.; Chancellor, M.B.; De Groat, W.; Fraser, M.O.; Jordan, M.L.: Effects of ethanol and oil vehicles for intravesical capsaicin treatment. *J. Urol.*, part 2, 157: 81^a abstr. 314, 1997.
 31. Szolcsany, J.; Szallasi, A.; Szallasi, Z.; Joo, F.; Blumberg, P.M.: Resiniferatoxin an ultrapotent selective modulator of capsaicin-sensitive primary afferent neurons. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 255: 923, 1990.
 32. Dasgupta, P.; Fowler, Q.J.; Stephens, R.L.: Electromotive drug administration of lidocaine to anesthetize the bladder before intravesical capsaicin. *J. Urol.*, 59, 1857-1861, 1998.
 33. De Rider, D.; Chandiramani, V.; Dasgupta, P.; Van Poppel, H.; Baert, L.; Fowler C.J.: Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term follow-up. *J. Urol.*, 158. 2087-2092, 1997.
 34. Chandiramani V.A.; Peterson, T.; Duthi, G.S.; Fowler, C.J.: Urodynamic changes during therapeutic intravesical instillation of capsaicin. *Brit. J. Urol.*, 77: 792, 1996.
 35. Lazzeri, M.; Beneforti, P.; Turini, D.: Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in humans: preliminary results in stable and unstable detrusor. *J. Urol.* 158: 2093-2096, 1997.
 36. Rivas, D.A.; Shenot, P.J.; Vasavada, S.P.; Quinn, D.; Hubert, C.; Green, B.; Kennelly, M.; Erickson, J.; Kim, D-Y.; De Groat, W.C.; Chancellor M.B.: Intravesical resiniferatoxin (RTX) improves bladder capacity and decreases incontinence in patients with refractory detrusor hyperreflexia (DH): a multicenter, blinded randomized, placebo controlled trial. AUA Ann. Meet. 95th Abst. N° 1086.
 37. Dasgupta, P.; Van Poppel H.; Baert, L.; Fowler C.J.: Intravesical capsaicin as treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long term follow-up. *J. Urol.*, 15: 2087-2092, 1997
 38. Szallasi, A.: Autoradiographic visualization and pharmacological characterization of vainilloid (capsaicin) receptors in several species, including men. *Acta Physiol. Scand.* suppl. 629: 1, 1995.
 39. Das Chancellor A.B.; Watanabe, T.; Sedor, J.; Rivas D.A.: Intravesical capsaicin in neurologically impaired patients with detrusor hiperreflexia. *J. Spinal Cord. Med.*, 19: 190,1996.
 40. Flood, H.; Shupp-Byrne, D.; Rivas, D.A.; McCue, P.; Sedor, J.; Crewalk, J.A.; Chancellor, M.B.; De Groat, W.C.; Fraser, M.O.; Agerli, J.; Smith, D.A.; Chatlon, L.; Jordan, M.L.: Intravesical capsaicin for interstitial cystitis. *J. Urol.*, parte 2, 157: 254^a abstract 995, 1997.
 41. Biochemicals International Natick, Massachusetts, U.S.A.