

R 19.651



T.D.  
R/114

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA

Título:

"ALTERACIONES MICCIONALES EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE"

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA

199 135  
8

P.D. R. J. Rodríguez Pérez

X

Trabajo que para optar al Grado  
de Doctor en Medicina y Cirugía, presenta:

Don ANTONIO JAVIER RODRIGUEZ PEREZ.

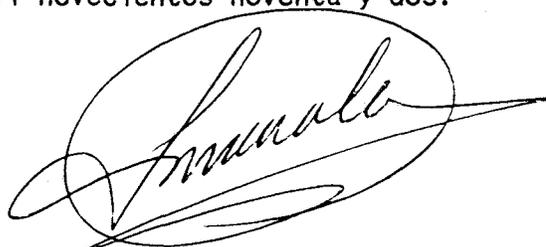
J. R.

Don SALVADOR MORALES MENDEZ, Profesor Titular de Patología y Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

**CERTIFICA:**

Que D. Antonio Javier Rodríguez Pérez ha realizado el presente estudio titulado "ALTERACIONES MICCIONALES EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE" bajo mi tutoría, para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, expido el presente certificado en Sevilla a 30 de Mayo de mil novecientos noventa y dos.

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, hand-drawn oval. The signature is cursive and appears to read 'Salvador'.

Fdo.: Prof. S. Morales Mendez.

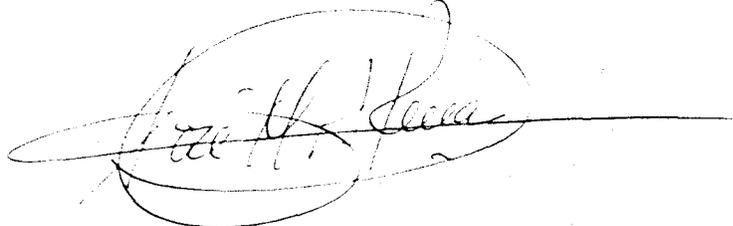
Don JOSE MARIA PENA OUTEIRIÑO, Médico Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario "Virgen del Rocio" de Sevilla y Doctor en Medicina:

**CERTIFICA:**

Como director de la Tesis Doctoral titulada "ALTERACIONES MICCIONALES EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE", realizada por Don Antonio Javier Rodríguez Pérez, cumple las normas exigidas para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, expido el presente certificado en Sevilla a 30 de Mayo de mil novecientos noventa y dos.

Fdo. Dr. J.M. Pena Outeiriño.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Jose Maria Pena Outeiriño", is written over a large, faint circular stamp or watermark. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke extending to the right.

**La relación con los demás  
es nuestra única esperanza  
de alegría**

**(Antoine de Saint Exupéry)**

A Gely por sus cualidades de  
madre y esposa.

A Mã de los Angeles y Juan, mis hijos  
que estimulan constantemente mi vida.

A mi madre por la suerte que tengo  
de ser su hijo.

## AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros del Servicio de Urología en el Hospital Universitario "Virgen del Rocio", y en especial al Dr. Leal López, Jefe del Servicio de Urología y responsable de la Unidad de Urodinámica.

Al Dr. José M<sup>a</sup> Pena Outeiriño, adjunto del Servicio de Urología y miembro de la Unidad de Urodinámica, por su inestimable e incansable ayuda en la concepción y realización del presente trabajo.

Al Profesor D. Salvador Morales Mendez por su disposición siempre abierta para la tutoría de esta Tesis.

A mis amigos residentes del Servicio de Urología por el constante aliento y ayuda durante la realización de este trabajo.

A las Sras. Rosario Curado y Concha Gil, ATS de la unidad de urodinámica y secretaria de este Servicio, por el tiempo perdido a consecuencia de la presente Tesis Doctoral.

A todos ( familiares y amigos) cuantos me han ayudado por su entusiasmo y colaboración, sin los que este trabajo no habría visto la luz.

INDICE

<u>1.-RESUMEN.....</u>	<u>1</u>
<u>2.-INTRODUCCION.....</u>	<u>7</u>
<u>2.1.- ESCLEROSIS MULTIPLE.....</u>	<u>8</u>
<u>2.2.- APARATO URINARIO INFERIOR. CONSIDERACIONES ANATOMO-           HISTOLOGICAS.....</u>	<u>21</u>
<u>2.2.1.- Generalidades.....</u>	<u>21</u>
<u>2.2.2.- Complejo vésico-uretral.....</u>	<u>21</u>
<u>2.2.2.1.- Vejiga urinaria.....</u>	<u>22</u>
<u>2.2.2.2.- Uretra.....</u>	<u>27</u>
<u>2.2.3.- Factores determinantes de continencia urinaria...</u>	<u>30</u>
<u>2.3.- FISIOLOGIA MICCIONAL. NEUROUROLOGIA.....</u>	<u>40</u>
<u>2.3.1.- Generalidades.....</u>	<u>40</u>
<u>2.3.2.- Neurourologia.....</u>	<u>43</u>
<u>2.3.2.1.- Receptores aferentes.....</u>	<u>43</u>
<u>2.3.2.2.- Centros medulares y nervios periféricos.....</u>	<u>44</u>
<u>2.3.2.3.- Centro mesencefálico de la micción.....</u>	<u>47</u>
<u>2.3.2.4.- Vias nerviosas miccionales centrales                           (medulares y encefálicas).....</u>	<u>48</u>
<u>2.3.2.5.- Receptores eferentes y neuroefectores.....</u>	<u>51</u>
<u>2.3.2.6.- Circuitos neurológicos miccionales.....</u>	<u>53</u>
<u>2.3.3.- Secuencia miccional.....</u>	<u>55</u>
<u>2.4.- ESTUDIOS URODINAMICOS.....</u>	<u>69</u>
<u>2.4.1.- Generalidades.....</u>	<u>69</u>
<u>2.4.2.- Flujiometria.....</u>	<u>70</u>
<u>2.4.3.- Cistomanometria.....</u>	<u>73</u>
<u>2.4.4.- Instantanea miccional.....</u>	<u>75</u>
<u>2.4.5.- Perfil de presión uretral.....</u>	<u>76</u>
<u>2.4.6.- Electromiografia esfinteriana.....</u>	<u>79</u>

2.5.- NEUROFISIOPATOLOGIA MICCIONAL.....	82
2.5.1.- Generalidades.....	82
2.5.2.- Vejigas neurógenas.....	83
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	92
4.- MATERIAL Y METODOS.....	96
4.1.- Material y sistemática general.....	97
4.2.- Descripción de los aparatos utilizados.....	100
4.3.- Técnicas y fundamentos del estudio urodinámico.....	101
4.3.1.- Flujiometria.....	101
4.3.2.- Cistomanometria.....	102
4.3.3.- Electromiografía perineal.....	105
4.3.4.- Perfil de presión uretral.....	106
4.4.- Cálculo estadístico.....	108
5.- RESULTADOS.....	109
5.1.- Preámbulo.....	110
5.2.- Aspectos neurológicos.....	110
5.3.- Clínica miccional.....	116
5.4.- Estudios urodinámicos.....	126
5.4.1.- Comportamiento vesical.....	127
5.4.2.- Comportamiento esfinteriano.....	133
5.5.- Tratamiento.....	150

6.- DISCUSION.....	155
6.1.- Sintomatología miccional.....	156
6.2.- Estudios urodinámicos.....	162
6.2.1.- Comportamiento vesical.....	162
6.2.2.- Comportamiento esfinteriano.....	169
6.2.3.- Patología vésico-esfinteriana.....	174
6.3.- Tratamiento.....	176
7.- CONCLUSIONES.....	191
8.- BIBLIOGRAFIA.....	195

**1.-RESUMEN**

La esclerosis múltiple o en placas ocupa un lugar destacado entre los numerosos cuadros neurológicos responsables de disfunciones o trastornos miccionales.

En pacientes con esta enfermedad, la afectación desmielinizante de las vías y centros neurológicos miccionales, desde el cortex del detrusor a los centros medulares, son responsables de fallos en las fases miccionales de almacenamiento, vaciamiento o de ambas que se traducen en síntomas y/o disfunciones urodinámicas.

El conocimiento actual de la neurofisiología miccional y los avances experimentados en los procedimientos urodinámicos han cambiado radicalmente el manejo de estos enfermos. Mientras que antes se realizaba un tratamiento exclusivamente sintomático, hoy se procede a un diagnóstico fisiopatológico previo al tratamiento aplicado obteniéndose unos porcentajes elevados de eficacia terapéutica, que en nuestro caso llegó al 93,3%.

En este trabajo nos hemos propuesto revisar pormenorizadamente la clínica miccional y los principales hallazgos urodinámicos de los enfermos con esclerosis múltiple. Asimismo se intentó confirmar la eficacia del tratamiento fisiopatológico realizado. Para ello, se ha realizado un estudio prospectivo con 58 pacientes afectados de esclerosis múltiple, 30 hombres y 28 mujeres, de edades comprendidas entre 22 y 70 años (media 43 años). Presentaban una historia de enfermedad neurológica desde 2 meses a 36 años (media 8 años).

A cada paciente se le realizó una historia clínica general, recuento analítico completo, sedimento y urocultivo, además de un



protocolo urodinámico consistente en cistomanometría, instantánea miccional, perfil uretral de presiones y electromiografía perineal. Finalmente se instauró tratamiento (95% farmacológico y 5% instrumental) en función de los hallazgos urodinámicos y del estado físico-neurológico de cada paciente.

En cuanto a la clínica miccional el 91,3% de pacientes aquejaban molestias miccionales dominando las etiquetadas como irritativas en el 50,9% de estos.

Aunque no encontramos diferencias significativas entre la duración de la enfermedad neurológica y la sintomatología, todos los pacientes asintomáticos pertenecían al grupo de menor tiempo de enfermedad.

Lesiones desmielinizantes a nivel piramidal condicionaron predominantemente molestias irritativas y mixtas; cuando el área afectada fue la cerebelosa los síntomas más frecuentes fueron obstructivos.

El porcentaje de anomalías urodinámicas encontradas en nuestros pacientes, 89,7%, coincidió con los publicados por la mayoría de autores existiendo igualmente mayor afectación cuantitativa del detrusor que del esfínter. Aproximadamente el 50% de estos pacientes asociaron ambos defectos siendo marcada la asociación entre detrusores hiperrefléxicos y esfínteres hipertónicos. Los detrusores hiporrefléxicos mayoritariamente se acompañaron de esfínteres normales.

Al estudiar el comportamiento del detrusor mediante cistomanometría, la hiperreflexia fue el patrón mas frecuente en estos enfermos duplicando a hiporreflexicos y normales. Aunque no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los años de enfermedad y el comportamiento del detrusor, en nuestro estudio apareció un incremento de curvas hiperreflexicas respecto al tiempo. Si fue clara, por el contrario, la relación entre hiperreflexia vesical y síntomas irritativos así como entre hiporreflexia y molestias obstructivas.

Cuando se confrontaron los hallazgos cistomanométricos con la afectación neurológica piramidal o cerebelsa encontramos un predominio, superior incluso al 50%, de detrusores hiperreflexicos en ambos grupos siendo mas acusado en los primeros.

Mediante perfil uretral de presiones y electromiografía perineal se valoró el comportamiento esfinteriano. Más de la mitad de los registros fueron patológicos, siendo los hipertónicos los mas numerosos con el 62,5%, seguidos de los disinérgicos. No se encontró en nuestro estudio ningún caso de esfinter hipoactivo. A diferencia con otros autores que consideran las disfunciones esfinterianas características de enfermedad avanzada, en nuestro muestreo fue evidente la relación inversa entre tiempo de evolución y/o grados de afectación neurológica con la frecuencia de esfínteres patológicos. La hipertonia fue la alteración esfinteriana mas característica en los enfermos con menor afectación neurológica y menos años de enfermedad. En los que presentaban enfermedad mas evolucionada no existió una anomalía esfinteriana dominante pero los hipertónicos descendieron

claramente en favor de los disinérgicos.

Todos los pacientes con disfunciones esfinterianas presentaron clínica miccional dominando, tanto en disinérgicos como en hipertónicos, los problemas irritativos sobre los mixtos y obstructivos.

El tratamiento aplicado a cada paciente se encaminó a conseguir una micción lo mas aceptable funcional y socialmente, así como evitar el deterioro del tracto urinario superior para lo cual fue imperativo mantener o conseguir un estado de bajas presiones vesicales.

En enfermos con disfunciones esfinterianas aisladas o asociadas a otras detrusorianas, fueron las primeras las condicionantes de la terapia seguida. Mediante fármacos alfa-bloqueantes se intentaría solucionar el problema obstructivo engendrado por la elevada resistencia uretral presente tanto en esfínteres disinérgicos como en hipertónicos. Se actuó secundariamente, en casos necesarios, sobre la dinámica vesical o apoyando la terapia inicial con sondajes intermitentes. La persistencia de elevada presión uretral y/o la necesidad de cateterizaciones numerosas obligó a realizar un sólo caso de esfinterotomía endoscópica.

En trastornos miccionales secundarios exclusivamente a disfunciones vesicales, el tratamiento farmacológico se basó fundamentalmente en drogas de efecto colinérgico para los casos de hipo o arreflexia, y anticolinérgico para las hiperrefléxias.

Con nuestra pauta terapéutica el 93,3% de los pacientes mejoraron total o parcialmente. Los mejores resultados se presentaron en pacientes con mayor afectación neurológica (grado II) y en los que padecían la forma mixta de esclerosis múltiple.

La eficacia conseguida por nuestro tratamiento es similar e incluso superior a la referidas en otras publicaciones. En todas ellas el tratamiento se basó en estudios urodinámicos previo.

## **2.- INTRODUCCION**

## 2.1.-ESCLEROSIS MULTIPLE.

La sustancia blanca del sistema nervioso central está constituida por un gran número de fibras mielínicas: los axones.

Las vainas de mielina están formadas por una determinada célula de estirpe glial: el oligodendrocito. Su disposición es semejante a la de la célula de Schwann del nervio periférico, incluyendo la existencia de nódulos de Ranvier pero, a diferencia de aquellas, el oligodendrocito forma mielina alrededor de varios axones y carece de membrana basal y endoneuro.

La mielina es una sustancia compleja compuesta por proteínas, lípidos e hidratos de carbono, para la elaboración de la cuál el oligodendrocito precisa un sofisticado equipo enzimático.

Está claramente establecido que la mielina es elaborada por esta célula glial; sin embargo, el axón ejerce una notable influencia sobre su producción y mantenimiento a través de mecanismos todavía oscuros.

En cuanto a su producción diremos que el axón crece en cultivos de tejidos en ausencia de mielina y oligodendrocitos, mientras que la oligodendroglia, en cultivo puro, no genera mielina. Por otra parte, la influencia del axón en el mantenimiento de la mielina queda ilustrada en el fenómeno de la clásica degeneración walleriana: al interrumpirse el axón invariablemente se produce una desmielinización distal completa.

Otros elementos a tener en cuenta, por su función de aporte de sustancias y nutrientes necesarios para el axón y el oligodendrocito, son los vasos sanguíneos cuya alteración también puede dar lugar a importantes alteraciones en la formación y mantenimiento de la mielina.

Charles Poser (1) clasifica las enfermedades o trastornos de la mielina en tres grandes grupos:

- A) Enfermedades desmielinizantes primarias  
ó mieloclasticas.
- B) Vasculomielopatías desmielinizantes.
- C) Enfermedades desmielinizantes secundarias  
ó leucodistrofias.

En los dos primeros grupos se asume que la mielina se ha formado normalmente y que su destrucción es el resultado de una agresión endógena, exógena o de ambas.

Las leucodistrofias, por el contrario, constituyen un grupo de enfermedades debidas a un defecto metabólico genéticamente determinado que ha interferido con la mielinización normal.

La enfermedad o patología que nos ocupa, esclerosis múltiple, entraría a formar parte del primer grupo y en cierta forma del segundo.

La esclerosis múltiple, como enfermedad desmielinizante descrita por Cruveilhier en 1.835 y Carwell en 1.938 (2), también denominada esclerosis diseminada o en placas, es una afectación de etiología desconocida caracterizada, patológicamente, por la existencia de múltiples lesiones localizadas en la sustancia blanca del sistema nervioso central, cuya característica principal es la pérdida acusada de la mielina que rodea a los axones, con preservación relativa de los mismos. A diferencia de otras enfermedades desmielinizantes, la esclerosis en placas se circunscribe lesionalmente a la mielina del sistema nervioso central.

Las lesiones o placas típicas de desmielinización no aparecen simultáneamente, sino a brotes, pudiéndose localizar en cualquier lugar de la sustancia blanca encefálica o medular. Estas dos características, evolución por brotes y localizaciones diferentes, explican la gran variedad de síntomas propios de esta entidad. La aparición de nuevas lesiones, a lo largo del curso de la enfermedad, dan lugar a una evolución generalmente crónica, con exacerbaciones y remisiones características del cuadro clínico.

Por tanto, la dispersión espacial y temporal de las lesiones constituyen el rasgo mas importante de la enfermedad, siendo éste la clave para el diagnóstico clínico de la misma.

La investigación epidemiológica sobre la esclerosis múltiple ha permitido, por una parte, determinar con precisión la distribución y magnitud del problema y, por otra, ha proporcionado las bases para la búsqueda de un factor genético de susceptibilidad y un agente ambiental como hipótesis etiopatogénica de la enfermedad. En este sentido merecen destacarse los trabajos de J.F. Kurtzke (3) y M. Alter (4).

Geográficamente la esclerosis múltiple puede ser distribuida en tres zonas de alto, medio y bajo riesgo. Las áreas de alta incidencia, con una prevalencia de mas de 30/100.000 habitantes, incluyen Europa entre 65 y 45 grados de latitud, sur del Canadá, norte de EEUU, sur de Australia y población blanca de Nueva Zelanda. Estas regiones están rodeadas por áreas de frecuencia media, con una prevalencia de 5 a 25/100.000 habitantes, que incluyen Europa Meridional, sur de EEUU y resto de Australia. Areas conocidas de Asia y Africa tienen una prevalencia baja, inferior a 5/100.000 habitantes.

España y el sur de Europa constituyen una zona de riesgo intermedio (10/100.000 habitantes)

Se han aducido razones como el clima, nivel sanitario, dieta, etc. para explicar estas variaciones geográficas, sin embargo, parecen correlacionarse mejor con factores raciales y genéticos.

En todas la áreas de riesgo alto y medio es casi predominante la raza blanca. En Norteamérica la enfermedad incide dos veces más sobre hombres de raza blanca que sobre los de raza negra y los orientales.

Otra hipótesis racial la proporciona la rareza de esclerosis múltiple en áreas como Japón y China, con ausencia de esta entre esquimales y la población bantú de Sudáfrica.

La escasa frecuencia de enfermedad en Japón y Asia se ha relacionado con la rareza, entre sus habitantes, de ciertos antígenos de histocompatibilidad con los que la enfermedad parece relacionarse.

Otro dato epidemiológico se refiere a la propensión a adquirir la enfermedad en personas que emigran de zonas de alto riesgo a zonas de bajo riesgo y viceversa. Si el individuo emigra después de los 15 años estará sujeto al mismo riesgo de prevalencia en el país de origen; si la emigración ocurre antes de aquella edad, el sujeto "adquiere" el riesgo propio del país al que ha emigrado.

En relación con la edad del padecimiento, se ha observado que su comienzo mas frecuente es entre los 20 y 40 años, siendo raro su inicio antes de los 10 o después de los 50 años.

De acuerdo con los estudios realizados por Baun y Rothschild (5), la enfermedad afecta más a mujeres (1,7:1) de raza blanca en edades comprendidas entre 30 y 50 años, aunque hay casos infantiles, y en un 15% de los casos aparece a una edad superior a los 50.

Por otra parte se ha encontrado una incidencia familiar aumentada a pesar de no haberse mostrado ningún tipo concreto de predisposición genética o hereditaria.

La etiología y patogenia de esta enfermedad, a diferencia con otras de su grupo, no es conocida aunque se barajan ciertas teorías expuestas someramente a continuación.

Existe la especulación que la esclerosis en placas sea una secuela de una infección vírica, adquirida en la infancia, con un largo periodo de latencia (virus lentos); este factor ambiental incidiría en la persona alrededor de su pubertad.

La existencia, en enfermos con esclerosis múltiple, de alteraciones en reacciones inmunológicas mediadas por células (6) y diversas anomalías en las inmunoglobulinas (7) plantean la llamada hipótesis inmunológica.

A pesar de lo poco concluyente de ambas teorías, la hipótesis etiopatogénica más aceptada es la consistente en la interacción virus-sistema inmunológico: una infección vírica puede ser la desencadenante de la reacción inmunológica, siendo una molécula localizada en la porción proteica de la mielina (factor encefalitógeno) el antígeno responsable de la misma.

El equivalente humano más claro de esta posible secuencia causal es la encefalitis secundaria a la vacunación antirrábica observada cuando esta era preparada a base de tejidos nerviosos de mamíferos; ello condicionaba la inoculación de tejido nervioso extraño que actuarían como antígeno produciendo, a través de la cadena inmunológica, sensibilización de los linfocitos del paciente contra su propia proteína básica de mielina, originando como resultado lesiones desmielinizantes e inflamatorias localizadas en encéfalo y médula espinal (encefalomielitis).

Para finalizar los aspectos etiopatogénicos mencionamos la interesante asociación de la esclerosis múltiple con la presencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-A3, B7 y especialmente DR-2. Este es dos veces más común en pacientes con esclerosis en placas que en controles sanos. A pesar de esta coincidencia, debemos tener en cuenta que la mayoría de individuos normales con DR-2 no desarrollarán nunca la enfermedad; esta afirmación y el hecho que la mitad de

pacientes con esclerosis múltiple no tienen dicho antígeno, hace que la determinación de los antígenos de histocompatibilidad no tenga valor diagnóstico en el paciente individual.

El signo anatomo-patológico clásico de la esclerosis múltiple es la presencia de áreas pequeñas y diseminadas de desmielinización, denominadas placas, localizadas exclusivamente en el sistema nervioso central.

Las características macroscópicas de las placas de desmielinización consisten en lesiones de color grisáceo, de tamaño pequeño, contornos irregulares y bordes bien definidos, distribuidas por la sustancia blanca encefálica y medular. Las lesiones pueden extenderse hasta la sustancia gris aunque se conservan los cuerpos de las células nerviosas.

La topología de las placas corresponden a la del drenaje venoso cerebral y medular no respetándose ninguna estructura anatómica particular. En las necrópsias, el número de placas encontrado excede al esperado en base a los signos físicos manifiestos en el paciente, debido a placas localizadas en zonas clínicamente mudas o silenciosas. El sistema nervioso periférico no está afectado.

En el cerebro, las regiones más comunmente afectas son los nervios ópticos y zonas periventriculares, en especial, entre el cuerpo calloso y el nucleo caudado. La sustancia blanca del tallo cerebral, cerebro y cordón espinal suelen presentar placas casi constantemente.

En la médula espinal el número de focos es variable y se distribuyen por todos los cordones, incluidas las astas anteriores, predominando las lesiones en cordones laterales. A nivel cervical suelen observarse las lesiones casi dos veces más a menudo que en cualquier otro segmento medular (8,9).

Microscópicamente, las placas de desmielinización varían de aspecto según su antigüedad. Inicialmente, de color rosáceo, las placas presentan un intenso infiltrado inflamatorio perivenular constituido por linfocitos y monocitos. Este infiltrado también se localiza en los bordes de las placas donde la mielina está siendo destruida. La invasión de la sustancia blanca por células inflamatorias es responsable de la degradación mielínica; se cree que los macrófagos (microglia) son los vectores de esta degradación, a la vez que ayudan a eliminar los restos de su destrucción.

En las placas también se acumulan células plasmáticas dominando en las zonas centrales de placas antiguas.

Las placas más viejas, de color grisáceo, se caracterizan por la ausencia de elementos inflamatorios y por la presencia de una reacción glial importante, de donde proviene el término "esclerosis".

En los casos crónicos que llegan a la necropsia, el cerebro y médula muestran signos de atrofia pudiendo encontrarse alteraciones, de carácter secundario, fuera del sistema nervioso central semejantes a las observadas en otras enfermedades crónicas tales como contracturas en flexión de caderas y rodillas, emaciación, escaras en áreas de presión y signos de cistitis y pielonefritis crónica (10).

Fisiológicamente los síntomas de la esclerosis en placas se atribuyen al bloqueo de la conducción nerviosa en las fibras afectas por una o mas placas de desmielinización.

La afectación desmielinizante de vías nerviosas reguladoras de los mecanismos miccionales producen alteraciones en estos, exteriorizándose por síntomas y disfunciones urodinámicas propios de estos enfermos.

A pesar de la desmielinización, la conducción nerviosa todavía es posible en axones parcialmente desmielinizados; estas fibras pueden alterar sus funcionalismo, transitoriamente, por cambios químicos tales como aumentos de temperatura o alterciones iónicas en su medio ambiente local, que ocasionan síntomas o signos poco duraderos.

La sintomatología presente en un momento determinado puede remitir o mejorar incluso tras haber persistido semanas o meses; ello puede ser explicado, en parte, por la disminución de la respuesta inflamatoria y el edema de la fase aguda, quizás también por la remielinización de axones dañados.

La remisión puede ser total, sobretodo en los primeros episodios, y esta es incompleta conforme recurren las crisis, lo que conduce a deficiencias permanentes.

El diagnóstico de la enfermedad requiere comprobar cuando menos dos episodios de deficiencia neurológica clara y de las lesiones en mas de una localización del sistema nervioso central.

A pesar de la existencia de pruebas de laboratorio, el diagnóstico de esclerosis múltiple sigue siendo principalmente clínico.

Han sido numerosos los criterios utilizados para el diagnóstico clínico de esclerosis múltiple. A causa de su carácter práctico, hemos elegido los propuestos por Shumacher y colaboradores modificados después por Rose (11,12). Según esta clasificación, la esclerosis en placas puede ser definitiva, probable y posible, tal como se recoge en la tabla nº 1. Realmente el diagnóstico definitivo sólo podría realizarse con la necropsia.

---

TABLA Nº 1

---

CRITERIOS CLINICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS MULTIPLE

- Esclerosis múltiple clínicamente definitiva.
    - \*Curso con recaídas y remisiones, en al menos dos brotes separados entre si mas de un mes.
    - \*Curso lento o escalonadamente progresivo durante al menos 6 meses.
    - \*Signos neurológicos desmostrados atribuibles a mas de un lugar de lesión, predominantemente de la sustancia blanca del sistema nervioso central.
    - \*Comienzo de los síntomas habitualmente entre los 10 y 50 años.
    - \*Ninguna otra explicación neurológica mejor.
    - \*Al menos cuatro de estos cinco criterios deben cumplirse; ni el primero ni el segundo son necesarios.
  - Esclerosis múltiple probable.
    - \*Historia de síntomas que aparecen y desaparecen pero sin evidencia de signos y presentándose con un solo signo neurológico que se asocia frecuentemente con esclerosis múltiple.
    - \*Un único brote demostrado de síntomas con signos de enfermedad multifocal de la sustancia blanca con buena recuperación, seguida por signos y síntomas variables.
    - \*Ninguna otra explicación neurológica mejor.
  - Esclerosis múltiple posible.
    - \*Historia de síntomas que aparecen y desaparecen sin evidencia de signos.
    - \*Signos objetivos neurológicos suficientes para establecer mas de un sitio de lesión del S.N.C..
    - \*Ninguna otra explicación neurológica mejor.
-

La clínica de los enfermos afectados de esclerosis en placas frecuentemente comienza con un ataque agudo o subagudo de varias semanas de duración, seguido de una completa o parcial remisión de los signos clínicos. Con posterioridad pueden aparecer otros ataques, a intervalos irregulares, que afectan a las mismas áreas del sistema nervioso central u otras nuevas.

El ataque inicial o las recaídas pueden seguir a una infección de cualquier localización, trauma, ejercicio excesivo, vacunación o embarazo; sin embargo, es difícil evaluar el papel de estos y otros factores en el desencadenamiento y curso de la enfermedad.

Una vez declarada la enfermedad, aproximadamente el 10% de los casos muestran desde el comienzo un curso progresivo, sin recaídas ni remisiones, constituyendo la forma crónicamente progresiva de la enfermedad.

Remisiones completas de los síntomas iniciales ocurren casi por norma; a medida que se suceden las recaídas su remisión suele ser incompleta.

Un perfil inicialmente cíclico puede pasar insensiblemente a una forma crónicamente progresiva.

En general, la sintomatología consiste en disfunciones neurológicas caracterizadas por déficit sensitivo-motores diseminados por extremidades, tronco y cabeza, alteraciones esfinterianas además de disturbios de la personalidad y de la memoria. Inicialmente las anomalías son asimétricas, posteriormente, y a medida que las áreas de desmielinización se extienden, las alteraciones funcionales se van igualando en ambos lados del cuerpo.

Como se señaló con anterioridad, la esclerosis múltiple es primariamente una enfermedad de la sustancia blanca, si bien, en ocasiones puede también afectarse la sustancia gris y aparecer sintomatología cortical, de núcleos basales, tronco cerebral y astas anteriores.

Los síntomas genitourinarios en la esclerosis múltiple son muy comunes. Forman parte del complejo sintomatológico inicial en un gran porcentaje de casos, incrementándose éste al evolucionar la enfermedad. Pueden manifestarse como polaquiuria sin disuria, urgencia urinaria, incontinencia e incluso retención.

Estas alteraciones, minuciosamente estudiadas en otros apartados de esta tesis doctoral, se deben a disfunciones vesico-uretrales al estar afectadas las vías nerviosas que regulan los mecanismos miccionales. Urodinámicamente se traducen como fracaso de almacenaje, fallo en el vaciamiento o como combinación de ambos (13).

La incapacidad de almacenamiento puede ser por la no inhibición de las contracciones del detrusor (vejiga hiperrefléxica), pequeña capacidad vesical o disfunción del esfínter.

El vaciamiento insuficiente puede ser por disfunción del detrusor (vejiga hiporrefléxica) o por obstrucción de salida.

El diagnóstico y clasificación de estos trastornos son imprescindibles para el manejo terapéutico de este problema que constituye una de las mayores fuentes de morbilidad en la esclerosis múltiple. Actualmente es la urodinámica el método más eficaz para estudiar y tratar todos estos problemas.

Medidas simultaneas de presión vesical, uretral y rectal, estudios radiológicos dinámicos con contraste y exámenes electromiográficos del esfinter uretral son los mas adecuados para llegar al diagnóstico definitivo y por tanto al tratamiento mas idóneo.

## 2.2. APARATO URINARIO INFERIOR. CONSIDERACIONES ANATOMO-HISTOLOGICAS

### 2.2.1.-GENERALIDADES

El aparato urinario se extiende desde la papila renal al meato uretral. Sus funciones fundamentales son el transporte, almacenamiento y eliminación periódica, mediante la micción, de la orina al exterior.

El tracto urinario superior, constituido por el conjunto de pelvis/cálices y ureter, tiene una única función, el transporte de la orina desde el riñón al tracto urinario inferior. No presenta función de almacenamiento.

El tracto urinario inferior, constituido por vejiga y uretra, presenta una doble función: almacenamiento de orina en la vejiga y transporte de la misma al exterior a través de la uretra.

La enfermedad desmielinizante que nos ocupa, produce una afección primaria del tracto inferior y por tanto de sus dos funciones, almacenaje y micción. Las posibles repercusiones del tracto superior son siempre secundarias al mal funcionamiento del inferior.

### 2.2.2.-COMPLEJO VESICO-URETRAL

La vejiga y uretra tienen gran complejidad, tanto desde el punto de vista anatómico como funcional; esto hace que existan puntos imprecisos y controversias que limitan su conocimiento.

Funcionalmente, la vejiga y uretra, forman una unidad mediante la cual la orina es retenida durante la fase de llenado y expulsada durante la fase de vaciado.

El complejo vésico-uretral es un órgano muscular hueco, tapizado por un epitelio transicional y en el que podemos diferenciar tres elementos interdependientes desde el punto de vista funcional:

A) El cuerpo de la vejiga, cuya función es dejarse distender hasta llenarse, es capaz de contraerse para vaciar en los momentos oportunos.

B) La base y cuello de la vejiga, cuya forma varia con los estados de replección o evacuamiento, estando discutida su función de continencia.

C) La uretra juega un papel determinante en los mecanismos de continencia, tanto por su estructura propia como por las anexas dependientes de la musculatura estriada del suelo pélvico y de los mecanismos de fijación y soporte uretral.

#### 2.2.2.1-VEJIGA URINARIA

La vejiga, órgano muscular hueco, es la estructura destinada al almacenaje de la orina previa a su emisión mediante la micción; posee una pared constituida por una serie de capas análogas a la del resto del sistema excretor urinario.

Funcional y estructuralmente se distinguen en ella tres zonas o áreas bien diferenciadas:

- A) Cuerpo.
- B) Base y cuello.
- C) Trígono.

A) Cuerpo vesical: Constituido por una túnica muscular lisa cuyas fibras se entrecruzan en forma de malla. Constituyen propiamente el llamado "detrusor".

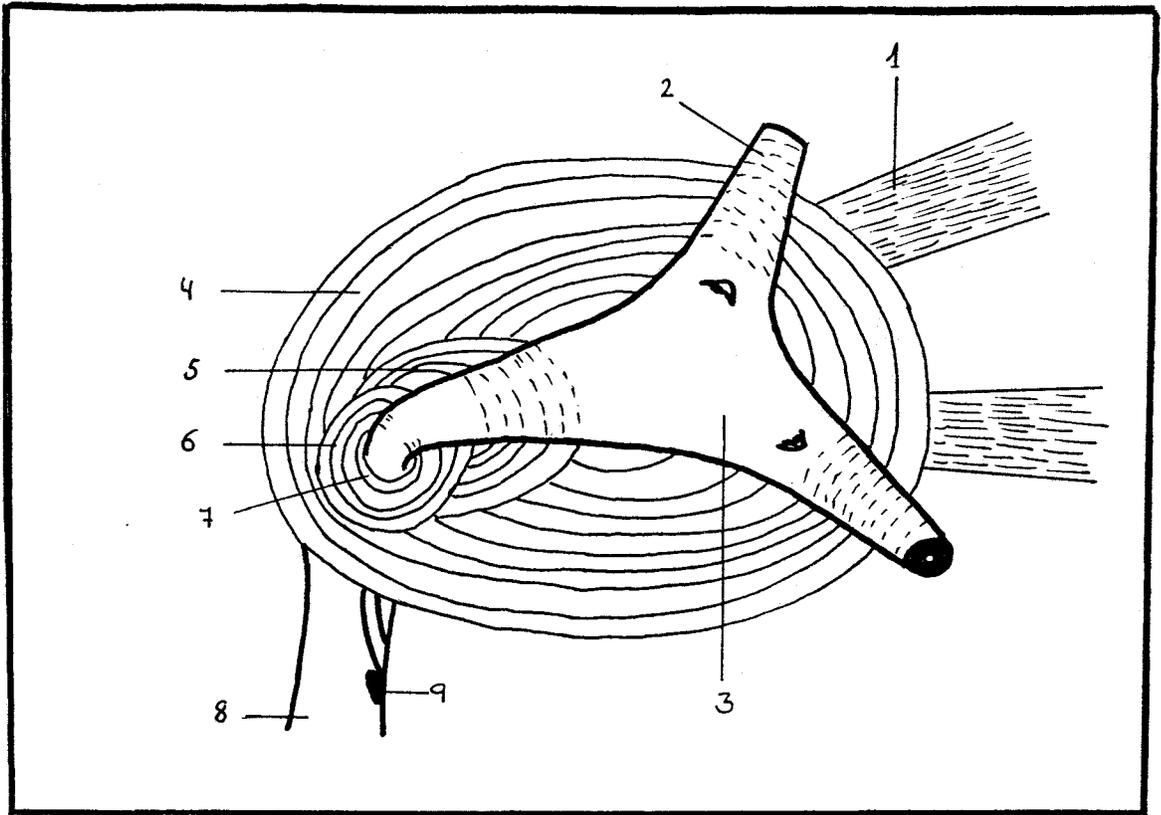
B) Base y cuello: En esta región las fibras se disponen en tres capas bien diferenciadas (14, 15).

B.1.- Estrato longitudinal interno, localizado inmediatamente debajo de la mucosa. En la base vesical se presenta una disposición plexiforme sin dirección definida, a excepción del cuello donde sus fibras se longitudinalizan y pasan a la uretra para formar la capa muscular interna de la misma.

A nivel del cuello vesical forman, al unirse con las fibras contralaterales, un engrosamiento muscular denominado "asa del triángulo"

B.2.- Estrato circular medio: Se constituye por fibras de dirección oblicua que al aproximarse al cuello forman una capa mas prominente en la línea media anterior llamada "condensación ventral", cuya función esfinteriana es completada al formar, sus fibras, un arco inmediatamente por encima del meato uretral interno.

Esta disposición de Tanagho no es compartida por Hutch (16). Según este autor los cambios esfinterianos producidos por esta capa media consisten en un engrosamiento, debido a un marcado aumento en el número de los anillos circulares, dispuestos concéntricamente alrededor del cuello vesical (Fungus Ring). El anillo mas caudal formaría el cuello vesical. Otra aportación de Hutch es la llamada "base plate", constituida por fibras musculares que partiendo del Fundus Ring se dirigen y unen hacia el triángulo profundo (Figura nº 1).



**Figura nº1.- Capa circular media.**

- 1) Fascículos posteriores de la capa longitudinal externa.
- 2) Vaina de Waldeyer.
- 3) Trígono profundo.
- 4) Capa circular media.
- 5) Base plate.
- 6) Fundus ring.
- 7) Cuello vesical.
- 8) Uretra.
- 9) Verum montanun.

B.3.- Estrato longitudinal externo: Según Hutch (16) esta capa posee dos porciones, una anterior y otra posterior (Figura nº 2).

La anterior se estrecha y engrosa cuando se aproxima al cuello vesical insertándose, por delante de él, en una estructura fibromuscular que Gil Vernet llamó "arco transverso precervical" (17).

Los fascículos posteriores, a nivel del cuello vesical, se dividen en dos haces laterales que se dirigen hacia abajo y delante para pasar a la uretra donde constituyen la parte más superior de su cara anterior, volviendo a vejiga por el lado opuesto. Forman así un lazo o asa a nivel de la unión uretro-vesical llamado "asa del detrusor o asa de Heiss" (18) ; tiene forma de herradura y sobre su superficie convexa se fusiona con el arco transverso precervical de Gil Vernet.

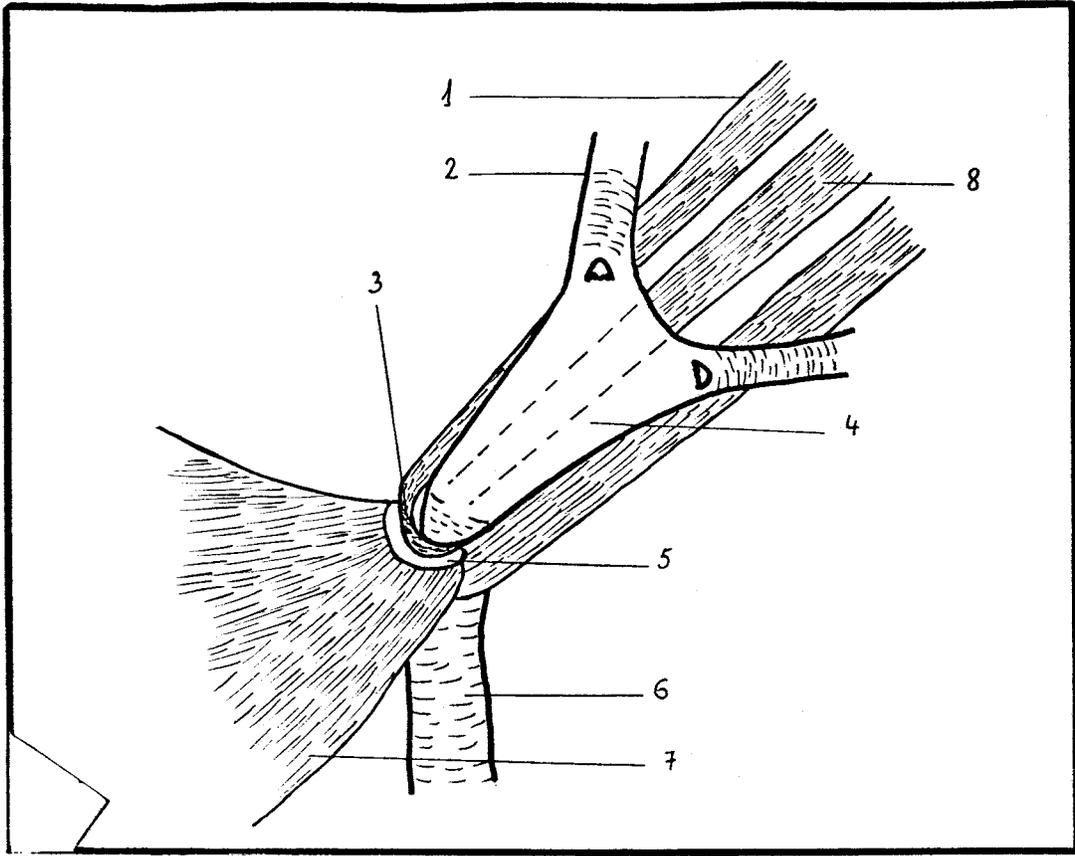
C) Trígono: Es el espacio delimitado por los dos orificios ureterales y el orificio uretral.

Se constituye por una capa mucosa y otra muscular.

El músculo trigonal consta de dos capas:

a) Superficial: Es continuación de las fibras del músculo uretral. Forman el llamado trígono superficial.

b) Profunda: Estaría relacionada con la vaina periuretral de Waldeyer.



**Figuran nº 2.- Capa longitudinal externa.**

- 1) Fascículos postero laterales.
- 2) Vaina de Waldeyer.
- 3) Asa del detrusor o de Heiss.
- 4) Trígono profundo.
- 5) Arco precervical anterior.
- 6) Uretra.
- 7) Fascículo muscular anterior.
- 8) Fascículo postero medial.

Funcionalmente, Tanagho (14, 15) niega al cuello vesical acción esfinteriana, en cambio, Hutch (16) afirma que la función de la "base plate" y la adaptación del vértice del triángulo en la concavidad del asa del detrusor, son los determinantes para mantener el orificio vesical cerrado. Para Hutch (19, 20), el corazón del funcionamiento del esfínter interno (cuello) se encuentra ubicado en la interrelación de la apex trigonal y el asa del detrusor (Figura nº 3).

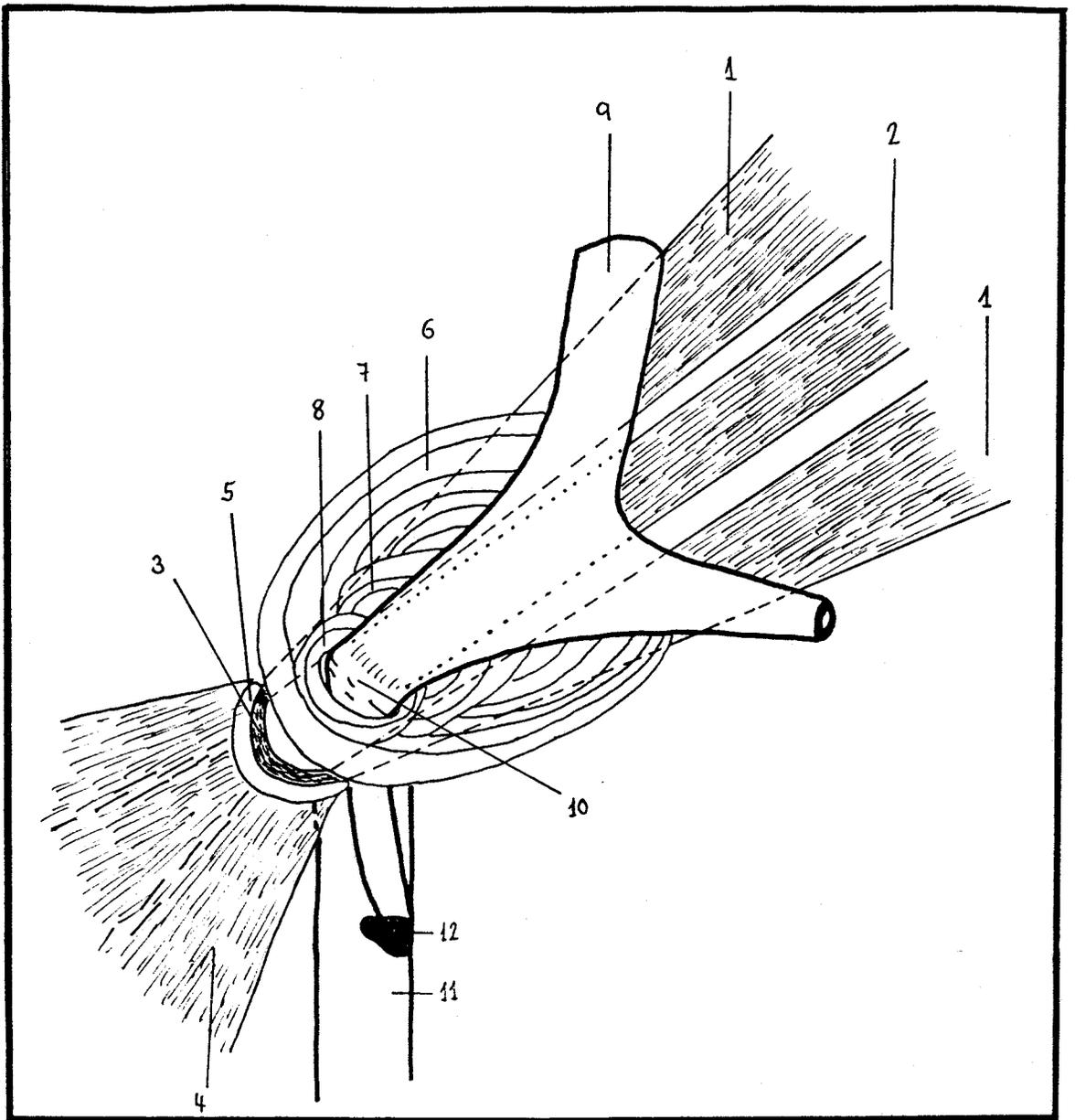
Revisiones más recientes mantienen la polémica sobre la función esfinteriana de la base vesical. Para autores como Gossling (21), Huisman (22) y Richeter (23) las descripciones de Tanagho son las más explicativas de los hechos fisiológicos conocidos. Niegan cualquier función esfinteriana a la base y cuello vesical, donde las fibras detrusorianas se extienden oblicuamente hacia la uretra, no presentando función de contracción-relajación activa que regulen la continencia y micción.

Contrariamente existen estudios que refrendan e incluso completan las teorías de Hutch (24).

#### 2.2.2.2.- URETRA.

La uretra, conducto que se extiende desde el cuello vesical hasta el meato uretral externo, es distensible, parcialmente muscular y su pared, plegada por un fluido secretado por glándulas periuretrales, transforma esta cavidad en virtual.

Su zona proximal ejerce una función esfinteriana fundamental.



**Figura nº 3.- Base y cuello vesicales (continencia).**

- |                                  |                       |
|----------------------------------|-----------------------|
| 1) Fascículos postero laterales. |                       |
| 2) Fascículo postero medial.     |                       |
| 3) Asa del detrusor o Heiss.     | longitudinal externo. |
| 4) Fascículo muscular anterior.  |                       |
| 5) Arco precervical anterior.    |                       |
| 6) Capa circular interna.        |                       |
| 7) Base plate.                   | circular interno.     |
| 8) Fundus ring y cuello vesical. |                       |
| 9) Vaina de Waldeyer.            |                       |
| 10) Apex del triángulo.          |                       |
| 11) Uretra.                      |                       |
| 12) Verun montanun.              |                       |

En este conducto distinguimos una capa mucosa (epitelio transicional, en su porción craneal, y escamosos poliestratificado en la caudal), otra submucosa rica en fibras elásticas, además contiene el plexo venoso uretral proximal que según Renaud y col. (25) juega un papel en el cierre de la luz uretral. Por último, y mas externamente, presenta una capa muscular.

Huisman (22) realizó un estudio detallado de las formaciones venosas anteriores. Describió la red venosa submucosa proximal formando un plexo de características cavernosas con ramas anastomóticas arteriales. En personas jóvenes este sistema contribuye a mantener el tono o presión de cierre uretral. Al realizar el perfil de presión uretral se pueden encontrar oscilaciones sincrónicas con el latido cardíaco.

Rud y Asmussen (26,27) demuestran científicamente estas nociones. La oclusión de arterias ilíacas provocan desaparición de estos pulsos y caída del tono uretral de cierre.

El envejecimiento disminuye la vascularización de tejidos corporales, entre ellos los uretrales, originando disminución o desaparición de dichas oscilaciones (28). Estas, junto a otras causas, concluyen con la disminución de la presión uretral.

Respecto a la capa muscular, unos reconocen dos estratos, longitudinal interno y circular externo; para otros, como Archimbaud (29,30), la muscular uretral no forma capas sino una estructura plexiforme orientada de manera espiroidea a lo largo de toda ella.

### 2.2.3.-FACTORES DETERMINANTES DE LA CONTINENCIA URINARIA.

La continencia urinaria está asegurada por un mecanismo proximal y otro distal (figura nº 4).

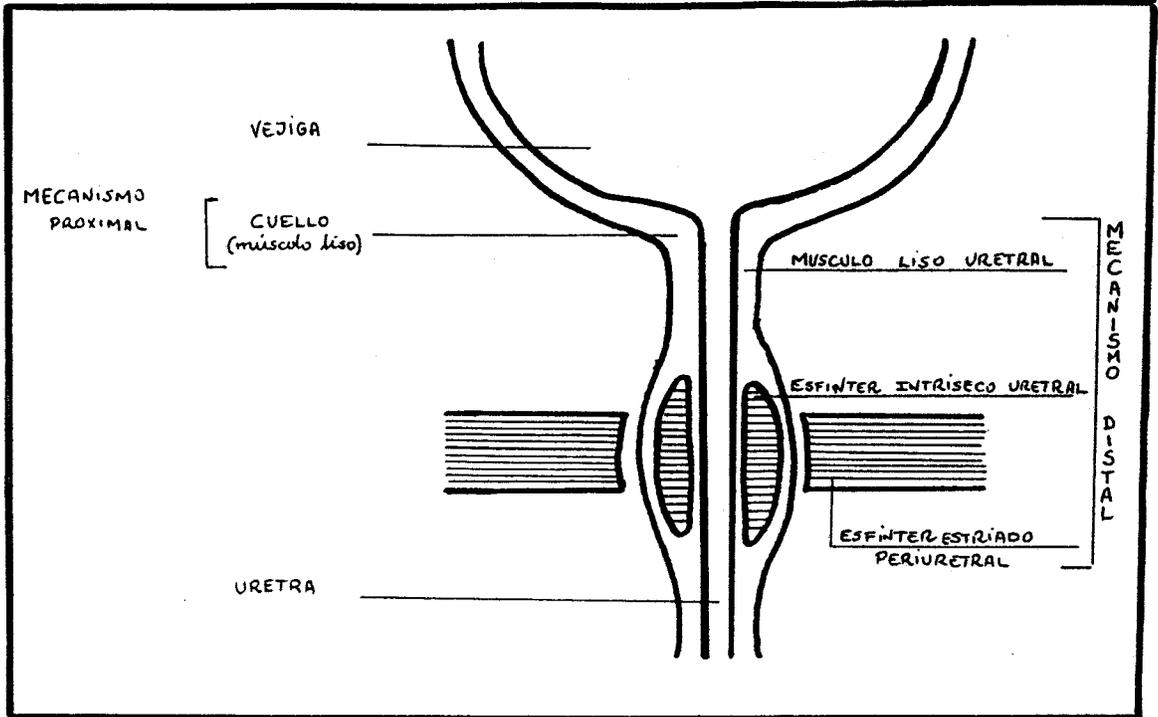


Figura nº 4

El primero está anatómicamente localizado a nivel del cuello vesical (músculo liso), se mantiene cerrado gracias a la existencia de unos haces especiales del detrusor y de una estructura peculiar de la base vesical. En esta postura se encuentran Hutch (16), Archimbaud (29,30), Gil Vernet (31) y Gosling (32).

Según estos autores, la continencia e incontinencia dependiente del cuello y base vesical se conseguía gracias a la acción combinada de ciertos fascículos musculares de las capas longitudinal externa y circular media, conjuntamente con el trigono vesical.

De forma simplista, en la estanqueidad vesical influyen los siguientes mecanismos (Figura 3):

1) La contracción de los fascículos postero-laterales de la capa longitudinal externa mantienen en contacto al asa de Heiss y al apex trigonal.

2) El tono de las fibras circulares del Fundus Ring y la no contracción de la base plate mantienen cerrado el cuello vesical.

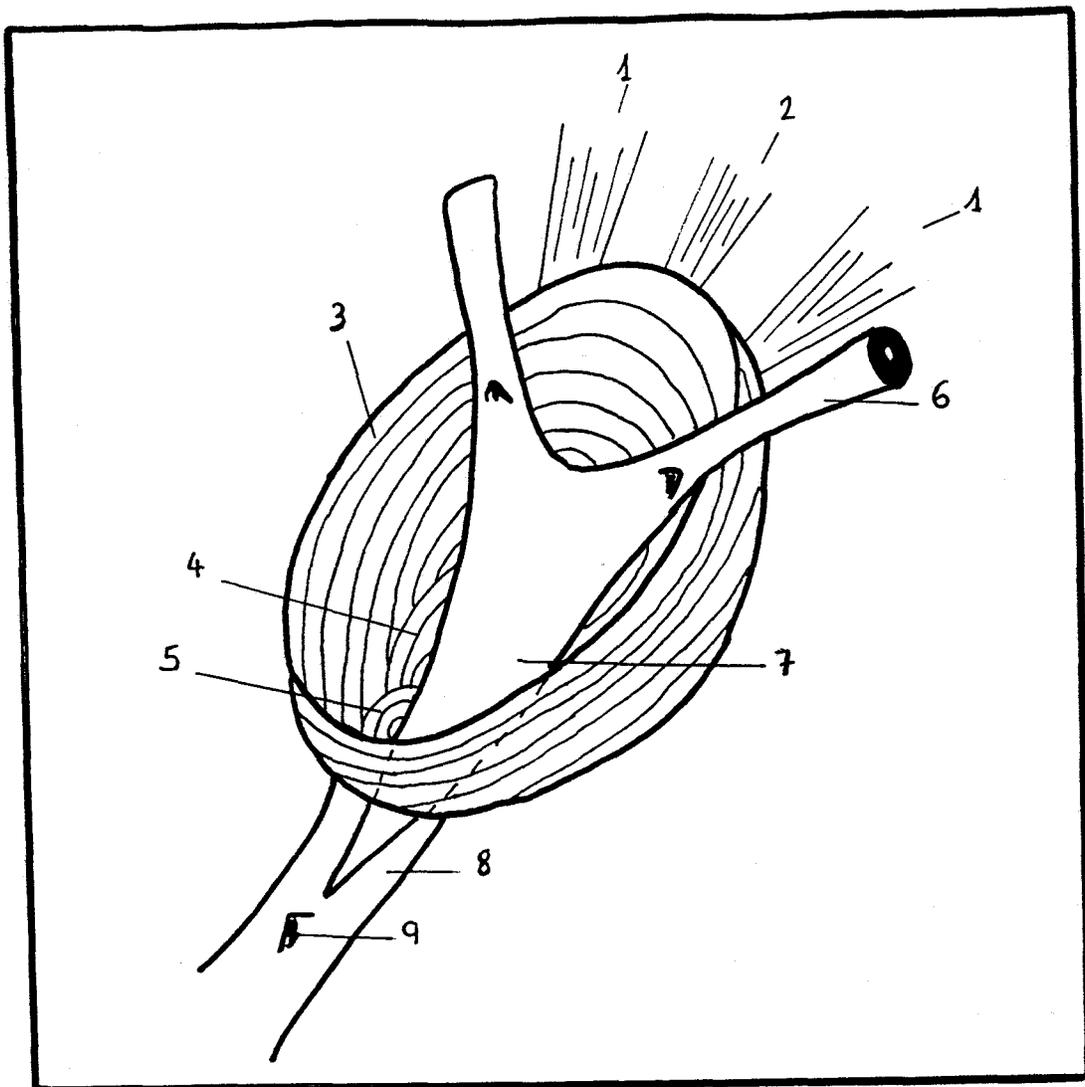
Durante esta fase del ciclo miccional, la base de la vejiga adopta una configuración plana, permaneciendo cerrado el cuello y la zona mas proximal de la uretra (asa del detrusor y apex trigonal).

Contrariamente, para una micción fisiológica deben anularse los mecanismos anteriores; a ello se llegaría por una serie de factores encaminados fundamentalmente a abrir el cuello vesical e impedir la coexión entre asa de Heiss y apex del trigono (Figura nº 5):

1) La contracción de la base plate y del trigono profundo provoca un descenso y retroceso simultaneo de la mitad anterior del trigono, que unido a la tracción dorsal del apex trigonal por medio de la contracción del fascículo postero-medial de la capa longitudinal externa, impiden el contacto entre el asa de Heiss y el vértice trigonal.

2) La apertura del cuello se lleva a cabo, además de la influencia de los mecanismos anteriores, por la relajación de las fibras del Fundus Ring.

Durante la micción la base y cuello vesicales se convierten en una estructura parecida a un "embudo", denominada "Canal Trigonal", que se continua directamente con la uretra, facilitando con ello el vaciado vesical (figura nº 6).



**Figura nº 5.- Base y cuello vesicales (fase miccional)**

- 1) Fascículos postero-laterales.
- 2) Fascículo postero-medial.
- 3) Capa circular interna.
- 4) Base plate.
- 5) Fundus ring y cuello vesical.
- 6) Vaina de Waldeyer.
- 7) Trígono profundo.
- 8) Uretra.
- 9) Verun montanun.

Existen otros grupos de autores, en especial Tanagho (14,15,33), que niegan cualquier mecanismo esfinteriano cervical. Para ellos, son los factores que cierran la uretra los únicos encargados de mantener la continencia.

Los factores distales incluyen la red vascular venosa submucosa, el músculo liso uretral, fibras estriadas de contracción lenta distribuidas en la pared uretral, fibras estriadas de contracción rápida correspondientes al llamado esfinter estriado periuretral o externo, musculatura estriada del suelo pélvico y los mecanismos de fijación y soporte uretrales.

La disposición del músculo liso uretral, y por tanto su participación en la continencia urinaria, no es compartida por todos los autores. Mientras que Tanagho (33) y Martínez Agulló (34) describen el estrato muscular organizado en dos capas, longitudinal interna y circular externa, Gosling (21) y Archimbaud (29,30) afirman la no existencia de ellas, apareciendo una estructura plexiforme orientada de manera espiroidal a lo largo de toda la uretra. En ambas concepciones la función esfinteriana está presente.

Para Gosling (32) no hay ningún componente circular bien definido, existiendo pequeños haces que corren longitudinales y oblicuos dentro de la pared uretral. Esta disposición no mantiene la estructura de un mecanismo esfinteriano muscular liso.

Las discrepancias funcionales son mínimas respecto al esfinter estriado periuretral no existiendo, por el contrario, unanimidad en su descripción estructural.



Tanagho (14,15) y Hartl (35) lo describen como un acúmulo de fibras estriadas que rodean al tercio medio uretral dependientes, sobretodo, del músculo elevador del ano.

Para De Lancey (36) está constituido por una capa de tejido estriado que rodea, desde el cuello vesical hasta la uretra distal entremezclándose con el bulbo cavernoso, a la capa lisa uretral. Su máximo desarrollo estaria en el tercio medio de la uretra, donde urodinámicamente se registra la máxima presión de cierre.

Hutch (16) lo divide en dos partes: esfinter externo verdadero y músculo estriado parauretral.

Renaud y col. (25) afirman que el esfinter externo provendria de una emanación de los tres planos músculo-aponeuróticos del periné.

Todas estas descripciones tienen en común la existencia de una masa de músculo estriado, que rodea la uretra en su tercio medio, más desarrollada a nivel anterior que posterior (figuras 7 y 8).

La función de continencia dependiente del esfinter estriado periuretral debe ser analizada conjuntamente con la musculatura estriada del suelo pélvico.

Huisman y McGuire (22,37) demostraron distinta inervación del esfinter estriado periuretral respecto a la musculatura estriada pélvica. La parálisis de esta, anestesiando los pudendos, provocaba la aparición de incontinencia urinaria al esfuerzo además de impedir o dificultar la interrupción voluntaria de la micción. La continencia era efectiva durante las fases de reposo.

La musculatura del suelo pélvico aporta la fuerza oclusiva suplementaria para interrumpir voluntariamente la micción (27) e impide el escape de orina durante las situaciones de incremento en la presión abdominal, gracias a su contracción refleja.

Los mecanismos de fijación y soporte uretral son frecuentemente olvidados entre los mecanismos encargados de la continencia.

Entre los medios de fijación destacan los ligamentos pubouretrales, dispuestos desde la cara posterior del pubis al tercio proximal de la uretra con uniones a la fascia del elevador del ano (38) y al diafragma urogenital (39). Esta estructura mantiene una parte de la uretra por encima del diafragma urogenital, es decir, dentro de la cavidad abdominal (36) (figuras 7 y 8).

Fibras centrales del elevador del ano forman un "cabestrillo" al tercio proximal uretral que, desde la sínfisis púbica, impiden el retroceso uretro-vesical (40) además, como se comentó al hablar del suelo pélvico, su contracción hace posible la interrupción voluntaria o refleja de la micción.

Las relaciones anatómicas de vejiga y uretra con otras estructuras pélvicas, especialmente genitales y con el parametrio hacen posible la fijación indirecta y soporte de aquellas mediante tractos fibrosos que las unen entre sí: ligamento vésicocervical y fascia pubovesicocervical o de Halban (25,35).

Son el diafragma pélvico, formado principalmente por el músculo elevador del ano, y el diafragma urogenital constituido por el músculo transverso profundo limitado por dos estructuras aponeuróticas, los verdaderos soportes vésico-uretrales.

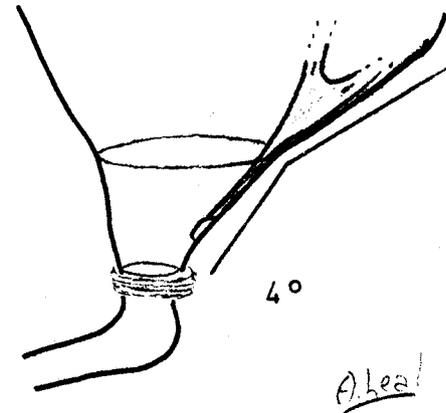
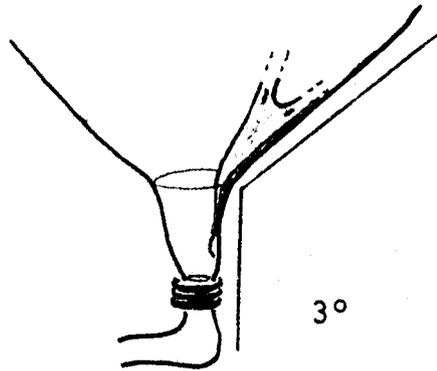
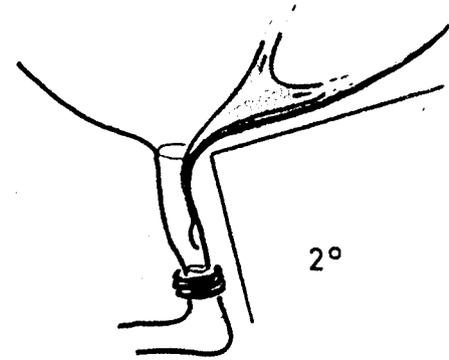
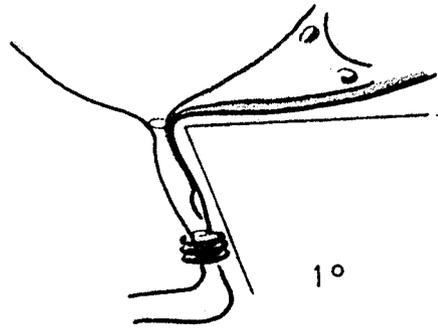
El diafragma urogenital, atravesado por uretra y vagina en la mujer, constituye la frontera entre cavidad pélvica y periné. La zona proximal de uretra localizada por encima de él, vejiga y demás estructuras pélvicas están influenciadas por los cambios de presión abdominal. Las localizadas debajo no sufren esta acción (30).

Cuando se realiza la medición de la presión intrauretral, en condiciones fisiológicas superior a la presión vesical, se observa en su perfil un punto de máxima presión (máxima presión uretral). Este se localiza justamente por encima del diafragma urogenital, donde la musculatura pélvica y la vascularización están más desarrolladas (40).

La alteración (traumática, senil, neurológica, quirúrgica, etc.) de cualquiera de estos fijadores y soportes provocan distintos grados y tipos de incontinencia urinaria.



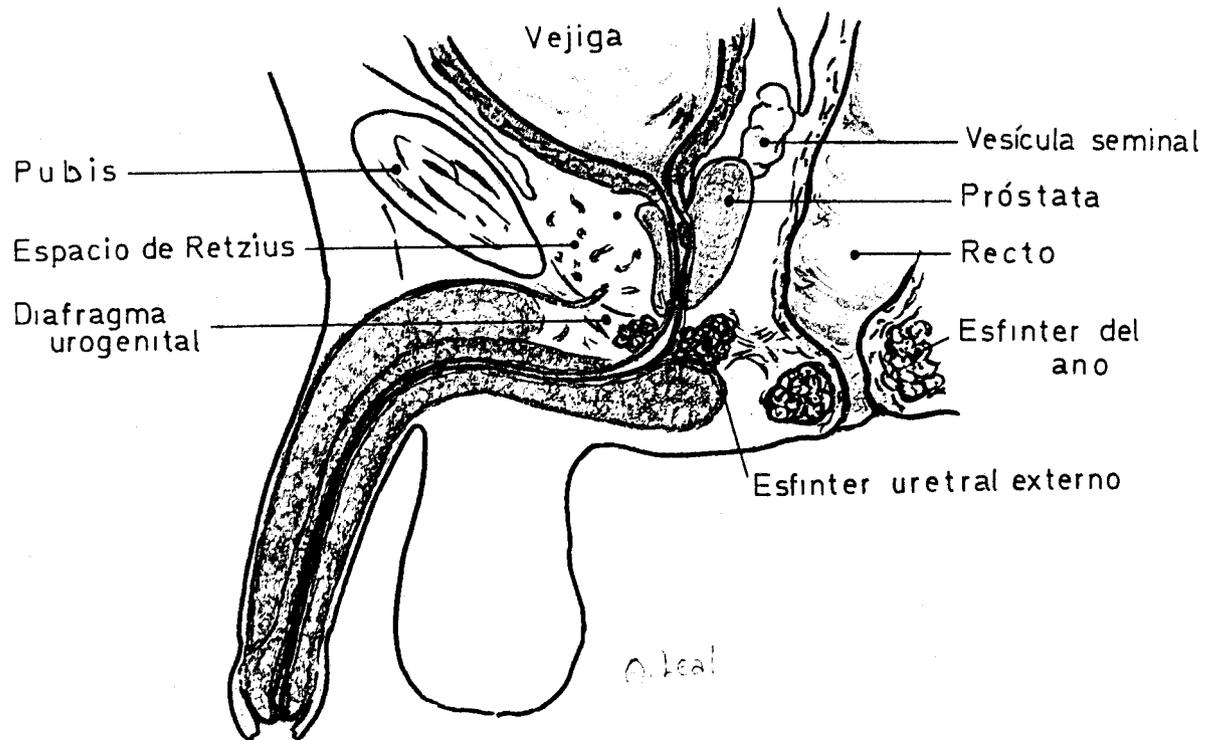
LA APERTURA DEL CUELLO VESICAL



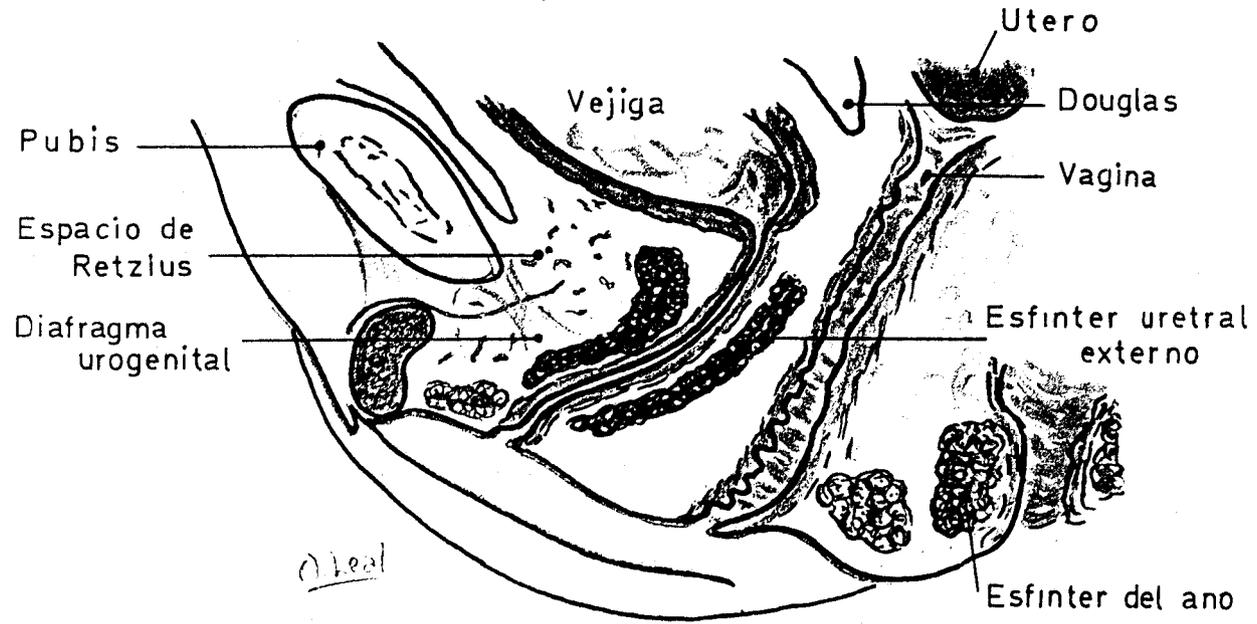
37

FIGURA n° 6

# EL SISTEMA VESICOESFINTERIANO EN EL HOMBRE



EL SISTEMA VESICOESFINTERIANO  
EN LA MUJER



39

FIGURA n° 8

## 2.3.- FISILOGIA MICCIONAL. NEUROUROLOGIA.

### 2.3.1.- GENERALIDADES.

El tracto urinario inferior (vejiga, uretra y sus esfínteres), actúan como un mecanismo unitario cuya función es el almacenaje y expulsión de la orina (13); ello se traduce en una fase de almacenamiento, donde actuarían los factores de continencia, y otra de eliminación o miccional.

Durante la fase de llenado, la vejiga es capaz de acumular un volumen gradual de orina con una mínima elevación de la presión intraluminal. Este fenómeno, basado en propiedades viscoelásticas de la vejiga, podría estar mediado por neurotransmisores parasimpáticos no muscarínicos, concretamente el ATP y las prostaglandinas (41).

Hay autores (42,43) que sostienen cierta participación simpática en el mantenimiento de la continencia; existe un aumento de actividad simpática sobre el músculo liso del cuello vesical y músculo liso uretral, y un incremento de la actividad electromiográfica del esfínter externo o estriado periuretral.

La expulsión de la orina durante la micción exige una coordinación entre la contracción del detrusor y la apertura de los esfínteres uretrales.

La micción se realizaría mediante la activación del reflejo miccional. Esta fase de la fisiología miccional se inicia con una brusca relajación del músculo estriado periuretral (26) que provoca un descenso de la presión uretral, y posteriormente la contracción del

músculo detrusor produce un incremento de la presión vesical. Todo ello convierte la vejiga y uretra posterior en una cámara isobárica que inicia el flujo de orina.

Ambas fases pueden ser resumidas en la figura nº 9.

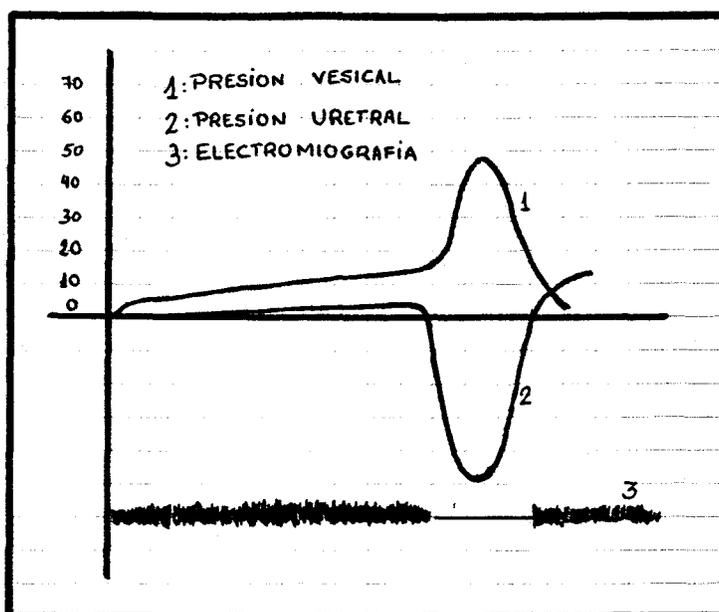


Figura nº 9

Durante la fase miccional se aprecia un cese de la actividad del esfínter periuretral (EMG) con caída de la presión uretral (PU) coincidiendo con un aumento de presión intravesical (PV) producido por la contracción del detrusor.

En la fase de llenado vesical se detecta un mínimo aumento de la presión intravesical, así como un incremento de la actividad del esfínter periuretral y de la presión uretral como mecanismos de continencia urinaria.

La interrupción del flujo miccional se realiza mediante la contracción del esfínter periuretral, apareciendo secundariamente un aumento transitorio de la presión vesical al mantenerse momentáneamente la contracción detrusoriana sobre el esfínter cerrado; posteriormente, una inhibición de la contracción detrusoriana, mediada por reflejos de localización sacra, retorna la presión vesical a sus niveles iniciales.

La secuencia de hechos referidos está regulado por un complejo mecanismo nervioso. La vejiga y uretra están inervadas por el sistema vegetativo simpático y parasimpático, así como por el somático (figura nº 10). Esta triple inervación va a actuar de un modo sinérgico en condiciones normales, modulada por centros medulares y encefálicos (44,45,46,47).

Por todo ello, y en contra de la antigua creencia que el reflejo miccional es un proceso segmentario limitado a la médula sacra, actualmente está comprobado el carácter multisegmentario del mismo.

### 2.3.2.- NEUROUROLOGIA.

La micción como cualquier otro fenómeno reflejo, necesita de la existencia de receptores aferentes, vías aferentes, centros reflexógenos, vías eferentes y por último, receptores eferentes y neuroefectores que ejecuten las órdenes superiores.

#### **2.3.2.1.- RECEPTORES AFERENTES MICCIONALES.**

Se localizan por toda la extensión del tracto urinario inferior, vejiga, trigono, uretra posterior y distal.

En la vejiga existen receptores propioceptivos de tensión y de contracción a nivel de sus fibras colágenas, especialmente abundantes en el trigono (45) y mas diseminados por todo el detrusor. Igualmente disponen de receptores exteroceptivos táctiles y dolorosos; según Kuru (48,49,50) también existirían los de sensibilidad térmica.

La sensibilidad recogida por estos receptores propio y exteroceptivos son conducidos por los nervios pélvicos hacia la médula sacra, excepto la proveniente del trigono, meato ureterales y cuello vesical, que mediante los nervios hipogátricos son transmitidos a la médula toraco-lumbar (47).

En la uretra posterior la descripción es superponible a la de la vejiga.

La sensibilidad procedente de uretra distal es dirigida hacia la médula sacra por los nervios pudendos que vehiculizan, igualmente, la sensibilidad propioceptiva de los músculos estriados del periné.

### 2.3.2.2.- CENTROS MEDULARES Y NERVIOS PERIFERICOS MICCIONALES (figura nº 11)

Existen tres centros medulares bien diferenciados (44,45,46,47):

- Centro parasimpático sacro.
- Centro motor pudendo de localización sacra.
- Centro simpático toraco-lumbar.

Las conexiones recíprocas y bilaterales entre los centros parasimpáticos y pudendo permiten su coordinación durante la micción; forman conjuntamente el llamado centro sacro de la micción.

El centro sacro parasimpático, mediante conexiones intersegmentarias, se relaciona con el centro simpático superior, produciendo generalmente inhibición de este.

El centro sacro de la micción se sitúa en los segmentos medulares S2-S3-S4 donde se localizan el núcleo detrusor o pélvico y el núcleo pudendo o de Onuf. El primero de ellos, de naturaleza parasimpática, asienta en la sustancia intermedio-lateral de las metámeras S2-S3-S4, mientras que el centro pudendo lo hace en el asta anterior de S3-S4 al corresponder a una estructura del sistema nervioso somático.

Las fibras aferentes parasimpáticas del nervio pélvico transportan los estímulos originados por el llenado vesical entrando, por las raíces posteriores medulares, en los segmentos sacros S2-S3-S4 donde sinaptan con sus células intermedio laterales (núcleo pélvico).

Las eferencias parasimpáticas abandonan la médula por las raíces anteriores S2-S3-S4, transmitiéndose por los nervios pélvicos o erectores hasta sinaptar con ganglios pélvicos de la pared vesical cuyas neuronas posganglionares ejercen su efecto sobre la vejiga y uretra proximal.

Esencialmente el nervio pélvico, de naturaleza parasimpática, es responsable de la contracción detrusoriana. Su interrupción a cualquier nivel, causa arreflexia del detrusor y por tanto retención urinaria (13).

Las eferencias motoras somáticas emergen por las raíces anteriores S3-S4 y son conducidas por los nervios pudendos hasta el esfinter externo uretral, esfinter anal y musculatura del suelo pélvico (45).

Los pudendos, en la fase miccional, provocan relajación del esfinter periuretral facilitando, con ello, la salida de la orina. Opuestamente, durante el llenado vesical, juegan un importante papel en los mecanismos de continencia al contraer y, por ello, cerrar el esfinter externo. Este mecanismo es el responsable fisiológico de la interrupción voluntaria de la micción.

La lesión o destrucción de esta vía provoca dificultad para realizar el vaciado al no relajar, sincrónicamente, el esfinter periuretral a la contracción detrusoriana. Provoca por tanto, retención urinaria o disinérgia véstico-esfinteriana (13). Igualmente dificulta la interrupción voluntaria de la micción (27).

Las conexiones entre ambos núcleos nerviosos sacros explicarían la coordinación entre la contracción detrusoriana y la relajación esfinteriana necesaria para una micción normal.

La contribución del sistema simpático en la función vésico-uretral, y por tanto en la micción, está representado por el nervio hipogástrico (46).

Las aferencias procedentes de los meatos ureterales, trigono y cuello vesical, así como de uretra proximal recorren el nervio hipogástrico hasta sinaptar con las células intermedio-laterales de los segmentos medulares D10-D11-D12-L1-L2. Sus estímulos eferentes pasan este mismo nervio y sinaptan con ganglios mesentéricos e hipogástricos siendo sus fibras posganglionares las que inervan la totalidad de vejiga y uretra, distribuyéndose preferentemente a nivel del trigono y cuello vesical.

La principal función de la inervación simpática es el mantenimiento de la continencia al favorecer la contracción del trigono y del cuello vesical.

Cualquier lesión o interrupción de las órdenes simpáticas producen, en el individuo, una incontinencia urinaria con caracteres de urgencia o incontinencia de "stress" al estar conservada la contracción vesical (13).

### 2.3.2.3.- CENTRO MESENCEFALICO DE LA MICCION.

Se localiza en la formación reticular tronco encefálica (figura nº 12).

Se organiza estructuralmente en una división lateral y otra medial (51).

La zona lateral es el centro integrador de las aferencias medulares propioceptivas detrusorianas y perineales (52) con las que le llegan del sistema nervioso superior (cortex, límbico, hipotálamo y cerebelo). La sensibilidad exteroceptiva miccional, tras su ascensión medular, también son proyectadas en este centro mesencefálico previa a su finalización en el tálamo.

Esta división lateral origina a su vez eferencias hacia el cortex detrusoriano y sensorio-motriz, a través del tálamo, mediante la vía retículo cortical. Esta recibe influencias moduladoras del hipotálamo, ganglios basales y sistema límbico, necesarias para hacer posible el control miccional en relación con el estado de alerta del individuo.

La división medial, conectada axonalmente a la anterior, es el lugar donde se originan los tractos retículo-espinales que conectan el centro miccional mesencefálico con el centro sacro medular.

La estimulación eléctrica de este centro produce una brusca elevación de la presión detrusoriana al contrario que su destrucción conlleva la abolición permanente de los reflejos miccionales (51).

El centro mesencefálico es, por tanto, el lugar donde se integran o relacionan las aferencias miccionales periféricas con las procedentes del sistema nervioso central superior, a la vez que originan órdenes eferentes descendentes hacia los centros medulares miccionales.

#### 2.3.2.4.- VIAS NERVIOSAS MICCIONALES CENTRALES (MEDULARES Y ENCEFALICAS).

Existen vías nerviosas desde la corteza cerebral frontal a la formación reticular ponto-encefálica (13); su integridad es necesaria para el control voluntario de la micción (figura nº 13). Su interrupción o alteración provoca contracciones involuntarias del detrusor y relajación, también involuntaria, del esfínter uretral externo condicionando o culminando en un vaciamiento vesical precipitado (13).

Otras vías miccionales son las medulares integradas en sus cordones y haces, cuya misión es llevar las aferencias periféricas hasta el encéfalo y transmitir las eferencias motoras de este hasta los órganos diana (vejiga, uretra y suelo pélvico) (figura nº 14).

Las vías medulares aferentes están integradas en los cordones posteriores, haces espinalámicos y espinoocerebelosos; cada uno de ellos transmiten aferencias periféricas específicas.

La sensibilidad propioceptiva consciente originada en el detrusor, músculos estriados del suelo pélvico, esfínter estriado y esfínter anal, una vez alcanzada la médula por las raíces posteriores, se incorporan a los cordones posteriores ipsilaterales (43). Desde

este lugar las aferencias detrusorianas hacen escala en los núcleos reticulares de la micción antes de finalizar en el tálamo (52). El resto también llegan al tálamo pero su relación con estos núcleos tronco-encefálicos es más indirecta.

La sensibilidad propioceptiva refleja de la musculatura estriada pélvica se incorpora, vía nervio pudendo, a los haces espinocerebelosos ventral cruzado y dorsal directo, alcanzando posteriormente el vermis cerebeloso anterior por los pedúnculos cerebelosos superiores e inferiores.

La exterocepción del urotelio, submucosa vesical y mucosa uretral alcanzan la médula por sus astas posteriores, se decusan y acaban integrándose en los haces espinotalámicos contralaterales proyectándose en el tálamo previa estación en los núcleos reticulares de la micción.

Resumiendo los tres párrafos anteriores, la sensibilidad procedente del tracto urinario inferior y suelo pélvico es vehiculizada a los centros superiores encefálicos a través de los siguientes cordones o haces medulares:

- Propioceptiva consciente..Cordones posteriores ipsilaterales.
- Propioceptiva refleja pélvica.....Haces espinocerebelosos.
- Exteroceptiva.....Haces espinotalámicos contralaterales.

Las eferencias motoras superiores son vehiculizadas por los haces reticuloespinales y córticoespinales (vía piramidal).

Las vías motoras, procedentes del centro miccional mesencefálico descienden por los tractos retículoespinales, anterior y lateral, incluidos en los cordones laterales medulares. Conectan con los centros dorsolumbares (simpáticos) y sacros (parasimpáticos) de la micción; igualmente alcanzan los núcleos pudendos sacros modulando la respuesta tónica de sus neuronas gamma (51).

El tracto retículoespinal conduce estímulos motores inhibidores y/o facilitadores para el detrusor. Su integridad es necesaria para coordinar los fenómenos necesarios para una micción fisiológica, esencialmente contracción detrusoriana y relajación esfinteriana. Su interrupción usualmente provoca disinergia vésico-esfinteriana, exteriorizada por episodios de incontinencia por la contracción involuntaria del detrusor, aunque con flujo parcialmente obstructivo por la contracción incoordinada del esfínter externo (13).

Las eferencias motoras córticoespinales gobiernan la musculatura esquelética pélvica, se integran en la vía piramidal conectando el cortex motor pudiendo a las neuronas motoras de este nervio (asta anteriores sacras S3-S4)(51). Esta vía es necesaria para la interrupción voluntaria de la micción, principalmente al contraer el esfínter estriado periuretral y la musculatura pélvica. Su lesión o afectación altera o impide dicho acto (13,27).

Las vías miccionales medulares, tanto eferentes como aferentes, son bilaterales; por ello la hemisección medular no altera sustancialmente el vaciado vesical (34).



Experimentalmente, la estimulación artificial pélvica provoca actividad motora en el detrusor con un tiempo de conducción largo. La sección del eje neural suprime dicha respuesta. Se piensa por ello que el centro reflejo de la micción se encuentra localizado a nivel supramedular, posiblemente en la sustancia reticular mesencefálica (34).

#### 2.3.2.5.- RECEPTORES EFERENTES Y NEUROEFECTORES MICCIONALES. (figura nº 15)

A nivel del detrusor, músculo liso de contracción sincitial, existen fundamentalmente dos tipos de receptores, adrenérgicos (simpáticos) y colinérgicos (parasimpáticos).

Los receptores colinérgicos, de tipo muscarínico, se distribuyen por toda la vejiga a excepción del trigono. La respuesta a la estimulación colinérgica es mayor en el cuerpo vesical que en su base por diferencias en las densidades de los receptores colinérgicos (53). La estimulación de estos receptores por eferencias de los nervios pélvicos, produce la contracción mantenida de la vejiga necesaria para el vaciado en la micción normal (54).

Clásicamente, se ha considerado a la acetilcolina como el único neurotransmisor liberado durante la estimulación parasimpática.

La imposibilidad de conseguir, con el uso exclusivo de atropina, un bloqueo completo de las respuestas de bandas aisladas de vejiga a la estimulación de un campo eléctrico (55), hizo pensar en la existencia de otros neurotransmisores parasimpáticos no colinérgicos, entre ellos el ATP y las prostaglandinas.

Para Burnstock (56), el ATP sería un neurotransmisor excitador presente en la respuesta vesical durante la estimulación del nervio pélvico. Experiencias realizadas por Theobald (41), responsabilizan al ATP y las prostaglandinas de la primera fase de la contracción vesical inducida por el nervio parasimpático (aguda elevación transitoria de la presión) y del mantenimiento del tono detrusoriano, considerando a la acetilcolina productora de la contracción tónica de la misma.

Los receptores simpáticos se dividen en alfa y beta, según los distintos efectos que se producen al actuar sobre ellos la noradrenalina, su neurotransmisor (57). Se estimulan por impulsos conducidos a través del plexo hipogástrico, produciendo efectos contrarios según el tipo de receptor estimulado.

Los del tipo alfa se distribuyen fundamentalmente en trigono y cuello vesical (54). Su estimulación produce contracción de estos (57).

Los beta, localizados preferentemente en cúpula (54), relajan el músculo vesical oponiéndose al efecto muscarínico de la acetilcolina (57).

En el músculo liso uretral están presentes los tres tipos de receptores anteriores; dominan los simpáticos alfa y beta, siendo los muscarínicos menos numerosos proporcionalmente a los encontrados en el detrusor.

Sus respuestas funcionales son semejantes a las descritas a nivel vesical. En conjunto, la estimulación adrenérgica tiene capacidad para aumentar la resistencia del tracto de salida vesical y la acomodación de esta (42).

El músculo estriado periuretral, al estar regido por el sistema nervioso somático (nervio pudendo), es activado por el neuroefector colinérgico acetilcolina, en este caso, con efectos nicotínicos. Algunos autores piensan que esta musculatura estriada está innervada además por el sistema nervioso autónomo al haber registrado disminuciones en el tono del esfínter estriado, durante sus ensayos clínicos y experimentales (54,58,59), mediante fármacos de acción alfa bloqueante.

#### 2.3.2.6.- CIRCUITOS NEUROLOGICOS MICCIONALES.

Los centros y vías nerviosas descritas se integran en una serie de circuitos, arcos reflejos o loops responsables del control miccional (60,61). Su integridad o alteración son esenciales para valorar neurológicamente la disfunción vésico-esfinteriana.

Loop I: Localizado exclusivamente a nivel encefálico, constituido por vías que relacionan cortex detrusoriano y núcleo motor detrusor de la formación reticular con estaciones intermedias límbicas, talámicas y ganglios basales.

Es responsable del control volitivo del reflejo detrusoriano (figura nº 16).

Loop II: Constituido por las vías que conducen la sensibilidad propioceptiva del detrusor a los cordones posteriores medulares, hasta el núcleo motor del detrusor en la formación reticular, el propio núcleo y los haces retículo-espinales que llegan al núcleo sacro del detrusor cuyos axones motores retornan al detrusor vía nervio pélvico.

Es responsable de la contracción coordinada del detrusor hasta el vaciamiento total (figura nº 17).

Loop III: De localización segmental, constituido por axones sensitivos propioceptivos del nervio pélvico que sinaptan en el núcleo pudendo sacro deprimiendo sus descargas motoras. A través del nervio pudendo produce la relajación de la musculatura estriada periuretral.

Su integridad es responsable de la coordinación detrusor-esfínter estriado durante la micción (figura nº 18).

Loop IV: Presenta dos componentes: uno supramedular y otro segmental.

En el primero, las vías aferentes propioceptivas conscientes originadas en los husos y tendones de la musculatura pélvica, por vía pudendo, derivan por las columnas posteriores y lemnisco medio al tálamo y área pudenda cortical. Desde aquí emergen vías eferentes córtico-espinales, que por la cápsula interna, pedúnculos cerebrales, bulbo y columnas laterales medulares alcanzan las neuronas motoras del núcleo pudendo sacro.

A nivel segmental comparten sus vías aferentes, las cuales sinaptan directamente con las neuronas motoras del núcleo pudendo sacro.

La suma de los impulsos de ambos componentes originan eferencias mediadas por axones alfa y gamma que, a través del nervio pudendo, regulan el tono y contracción de la musculatura del suelo pélvico.

El Loop IV controla la relajación y contracción voluntaria de dicha musculatura, condicionando el inicio y cese de la micción (figura nº 19).

### 2.3.3.- SECUENCIA MICCIONAL.

Integrando todas las nociones descritas, podemos seguir la secuencia de hechos que culminan en el acto miccional (34).

El acto de la micción está bajo un control voluntario y autónomo.

El estímulo necesario para iniciar voluntariamente la micción es el incremento suficiente de la tensión mural detrusoriana producida por el llenado vesical. Los estímulos de tensión vesical, vía nervios pélvicos, llegan a S2-S3-S4 donde se incorporan a los cordones posteriores para concluir en el tálamo previa estación en el núcleo mesencefálico de la micción. En este se integran las aferencias superiores, entre ellas las provenientes del cortex frontal, iniciándose entonces el acto volitivo miccional.

Decidida la micción, el primer acontecimiento es la fijación voluntaria del diafragma, músculos rectos abdominales y relajación de la musculatura del suelo pélvico, fundamentalmente del músculo pubo-coccigeo; todo ello mediado por la intervención de la vía piramidal (haces córticoespinales).

La relajación de la musculatura pélvica es la responsable de las fases siguientes.

Por un lado, la relajación pélvica, anula los estímulos que estaban inhibiendo el tono del centro sacro del detrusor y el tono reflejo del núcleo pónico del mismo músculo.

Por otro lado y al mismo tiempo, la elongación de estos músculos originan estímulos excitadores para el núcleo pónico de la micción.

Ambos acontecimientos generan descargas reflejas del núcleo ponto-reticular miccional que activan al núcleo sacro parasimpático, de donde nacen los primeros estímulos de contracción detrusoriana. Igualmente el núcleo sacro dirige influencias ascendentes hacia el centro simpático toraco-lumbar, al que inhibe, con lo que cesa su efecto constrictor sobre los esfínteres lisos uretrales.

Las primeras contracciones detrusorianas originan estímulos que disminuyen el tono trigonal y del cuello vesical los cuales mantenían, aún, parcialmente inhibidos los centros reflejos del detrusor.

A partir de este momento los estímulos originados por la contracción detrusoriana, via cordones posteriores, siguen activando el núcleo pónico que produce un efecto multiplicador sobre la excitabilidad del centro sacro miccional.

La continua estimulación sacra mantiene e incluso aumenta la contracción vesical, incrementa la inhibición sobre el centro simpático toraco-lumbar para mantener relajados las estructuras de continencia (trígono, cuello, músculo liso uretral) y produce un efecto inhibitorio sobre el núcleo pudendo sacro que mantiene relajado el esfínter estriado uretral.

El vaciamiento total se consigue gracias al estímulo que supone el paso de orina por la uretra. Estos, via pudiendo, alcanzan el centro sacro detrusor y el centro pónico del mismo nombre. Ello mantiene la contracción detrusoriana cuando ya empezaba a disminuir las aferencias de contracción por acortamiento de sus fibras.

Una vez vaciada la vejiga, cesa el flujo miccional desapareciendo con ello, el último origen de estímulos que mantenían la contracción detrusoriana. Desde este momento se inicia la secuencia de mecanismos para recuperar la continencia e iniciarse la fase de llenado o almacenaje.

La fase de llenado se inicia con la contracción voluntaria de la musculatura pélvica, sobre todo del músculo pubo-coccigeo.

La contracción pélvica anula sus estímulos de elongación con lo que desciende el tono reflejo del centro pónico y por tanto del centro sacro del detrusor.

Igualmente cesan los estímulos exteroceptivos, del paso de orina sobre uretra, con lo que disminuye la estimulación sobre el centro pónico produciéndose su inhibición total.

A todo ello se le suma la inhibición volitiva cortical.

La inhibición del centro sacro deja libre de influencias a los segmentos toraco-lumbares miccionales, produciéndose entonces activación de los sistemas de continencia relacionados con ellos (esfínter liso uretral, trigono, cuello vesical), además estimulan los receptores adrenérgicos que relajan el músculo detrusor.

La relajación detrusoriana mantiene la contracción de los músculos pélvicos gracias a la desaparición de estímulos de contracción detrusoriana sobre el centro medular.

INERVACION

NERVIOS LUMBARES

CADENA  
GANGLIONAR  
ORTOSIMPATICA

PLEXO  
PREAORTICO

PLEXO  
PRESACRO

NERVIO  
SACRO 1º

NERVIO  
SACRO 2º

NERVIOS  
SACROS 3º  
4º y 5º

NERVIO  
CIATICO

NERVIO  
PUDENDO

NERVIOS  
HIPOGASTRICOS

NERVIOS PELVICOS

PLEXO  
HIPOGASTRICO

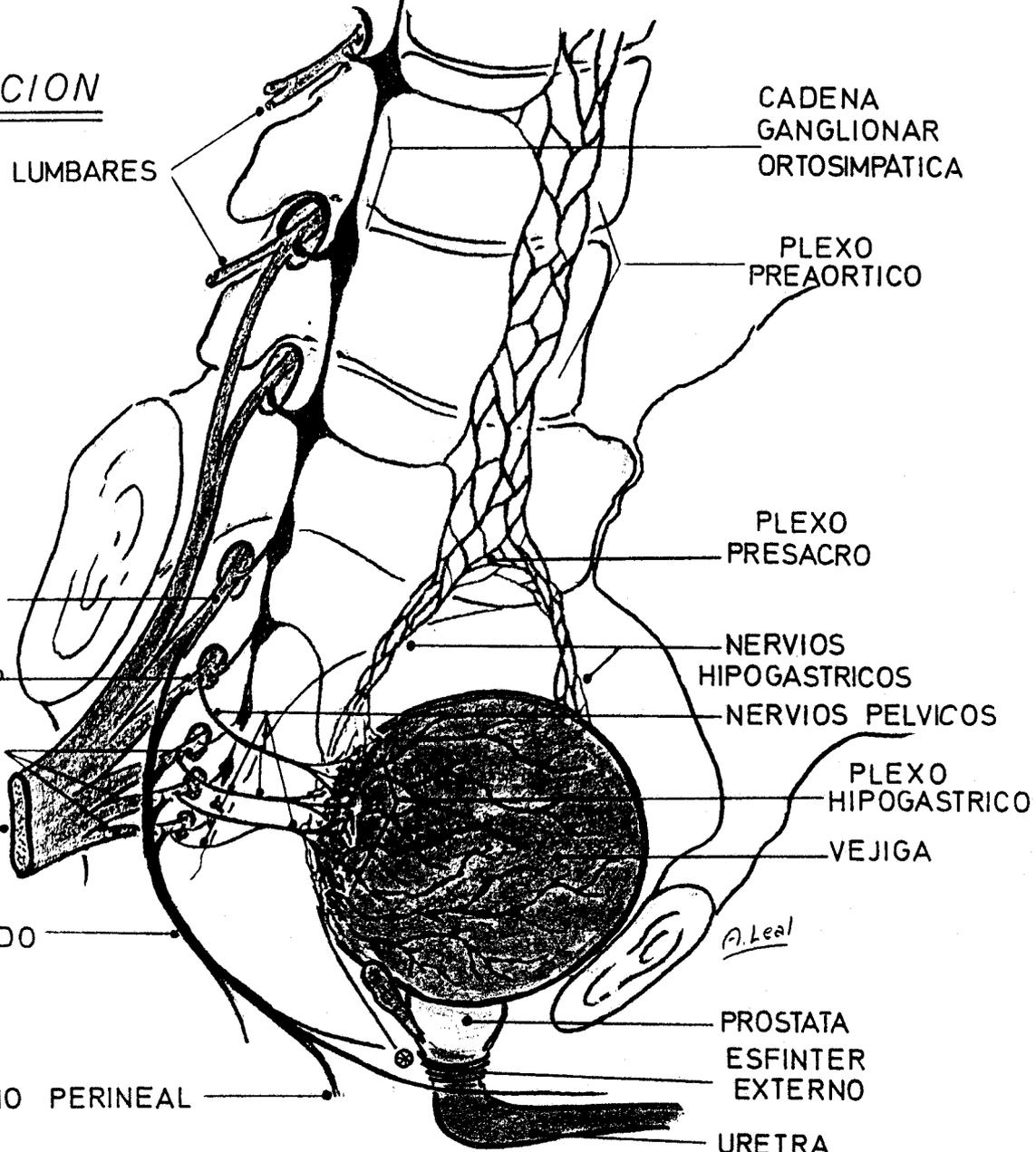
VEJIGA

NERVIO PERINEAL

PROSTATA  
ESFINTER  
EXTERNO

URETRA

FIGURA nº 10



LA INERVACION VESICAL

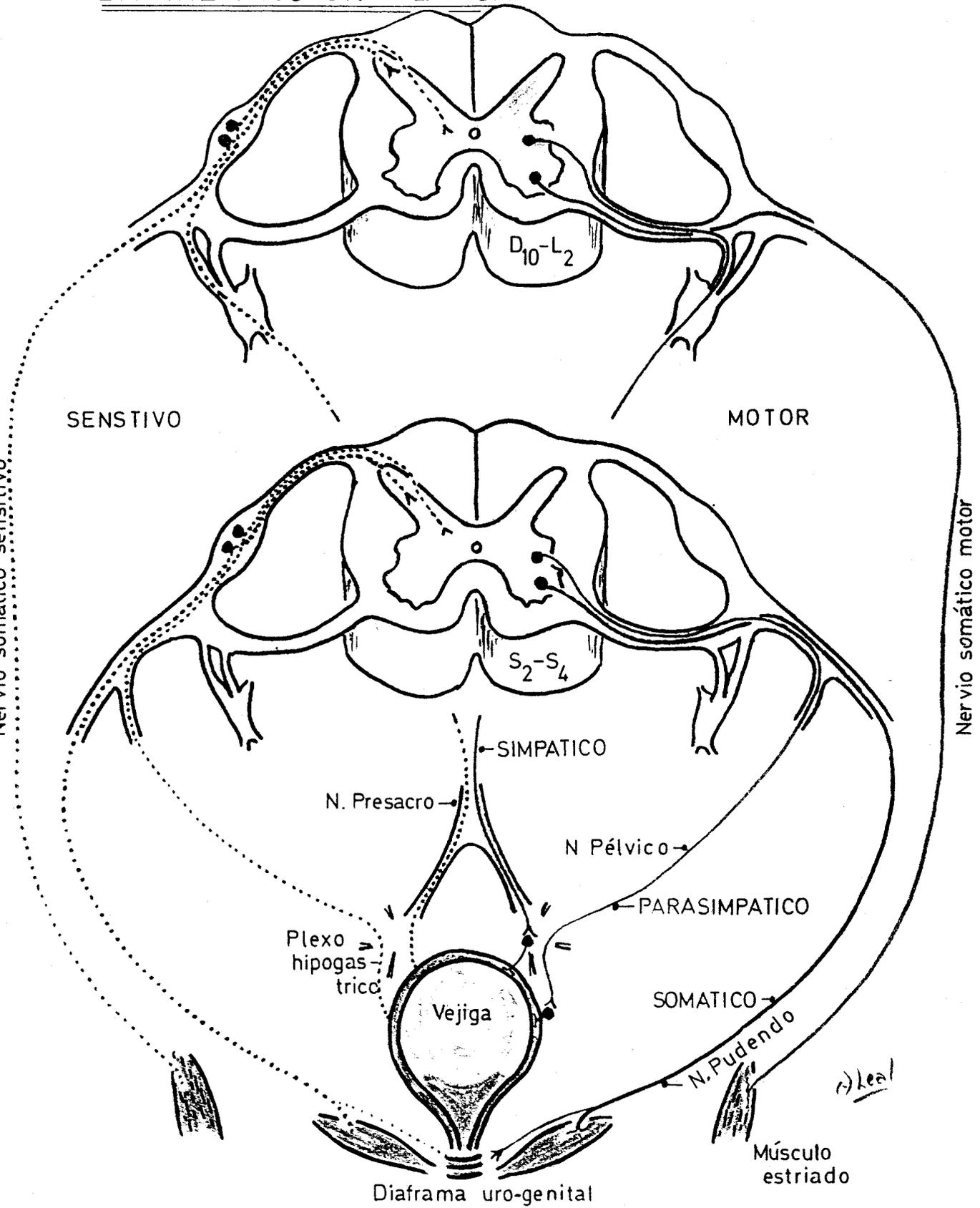


FIGURA nº 11

EL TRONCOENCEFALO

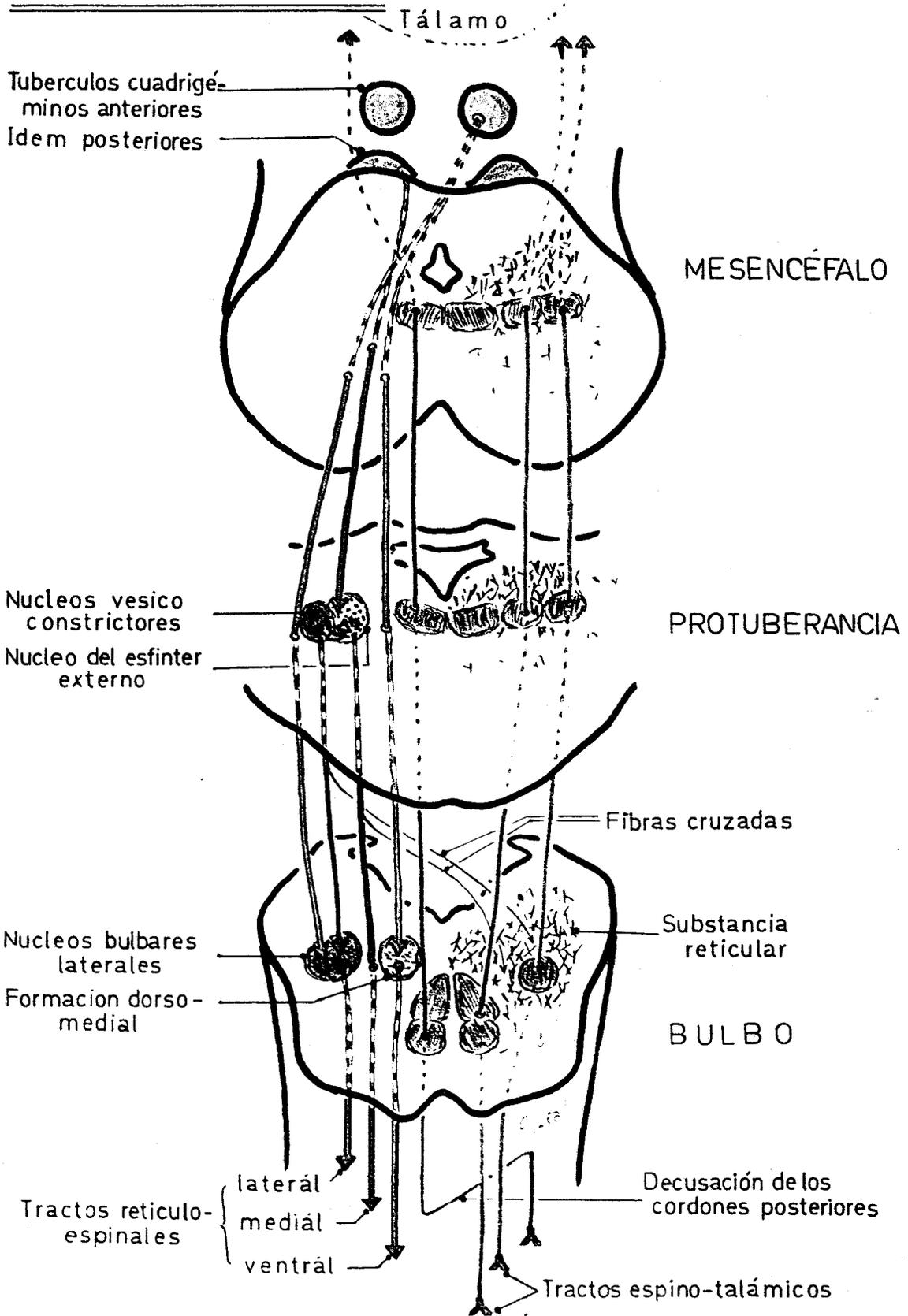
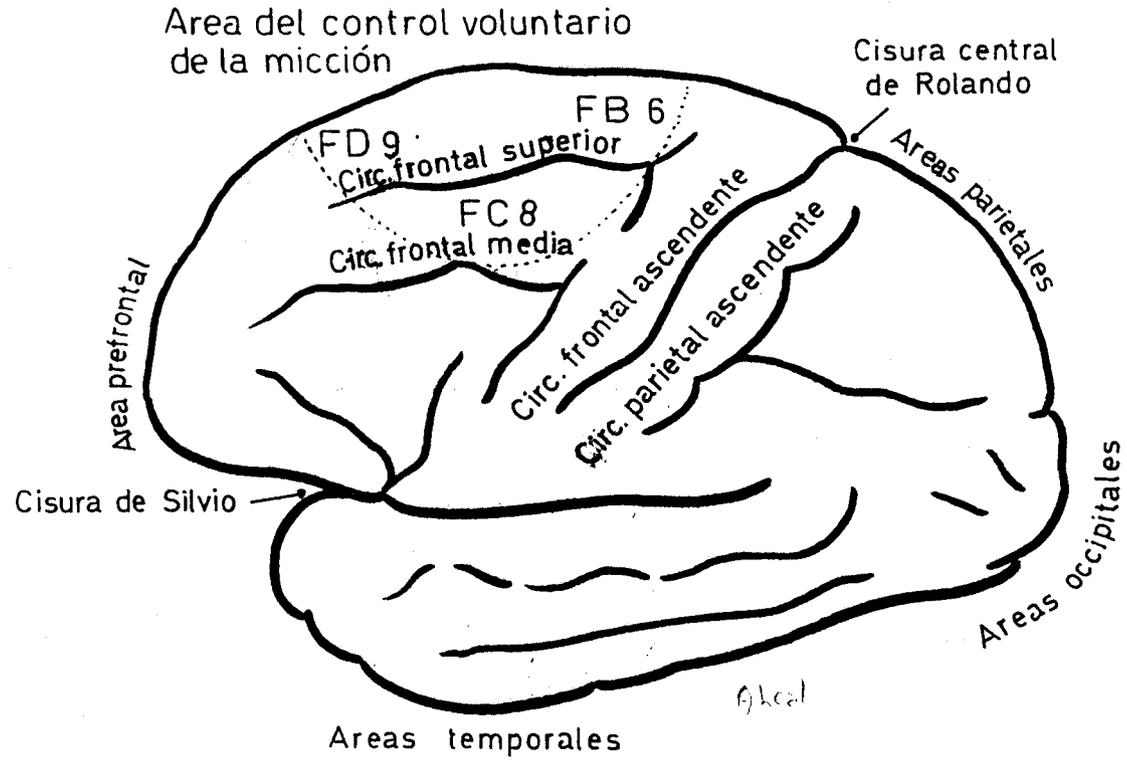


FIGURA nº 12

# LA CORTEZA CEREBRAL



62

FIGURA nº 13

# LA MEDULA ESPINAL

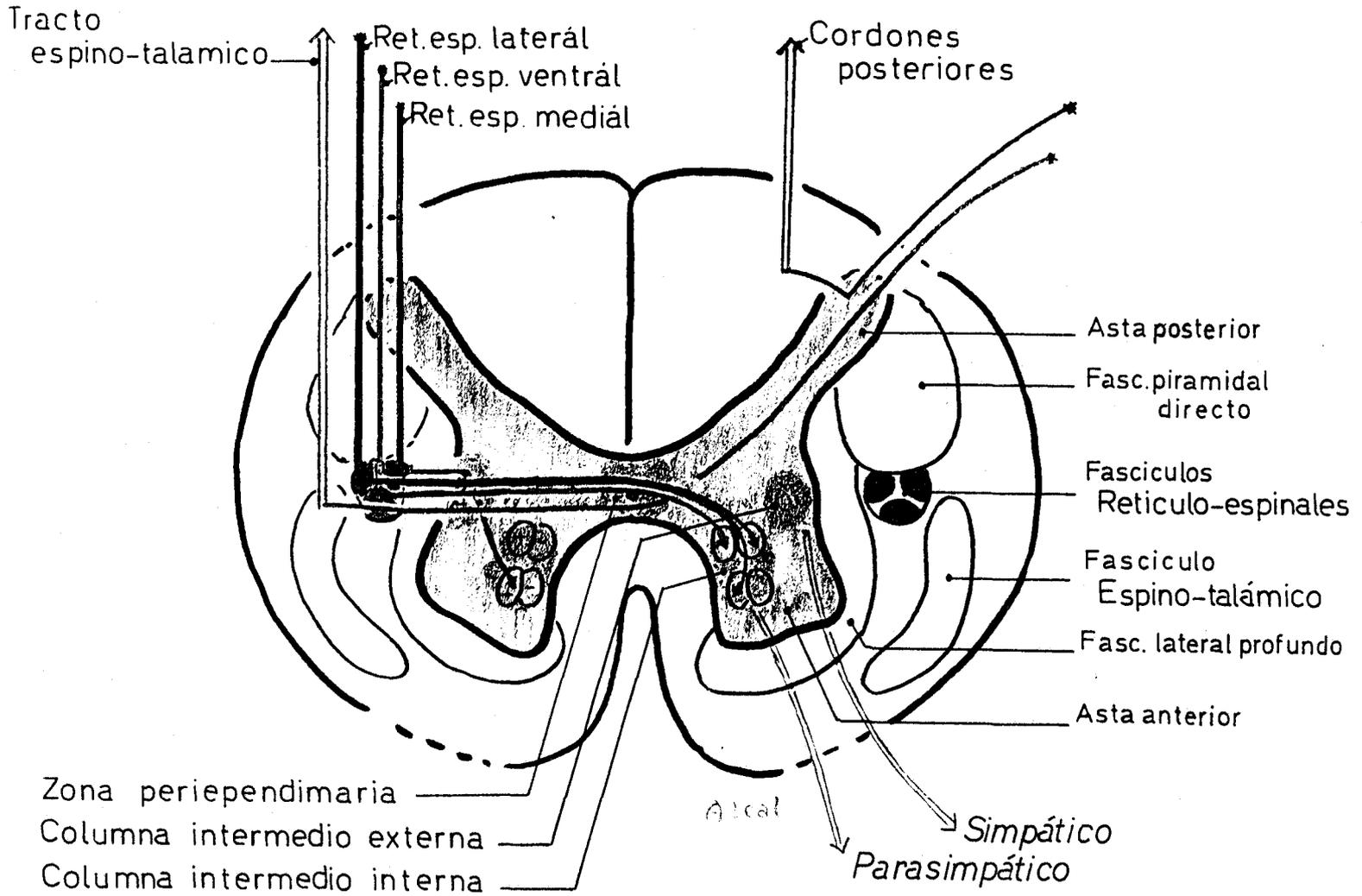


FIGURA nº 14

23

# NEURO-RECEPTORES VESICIALES

64

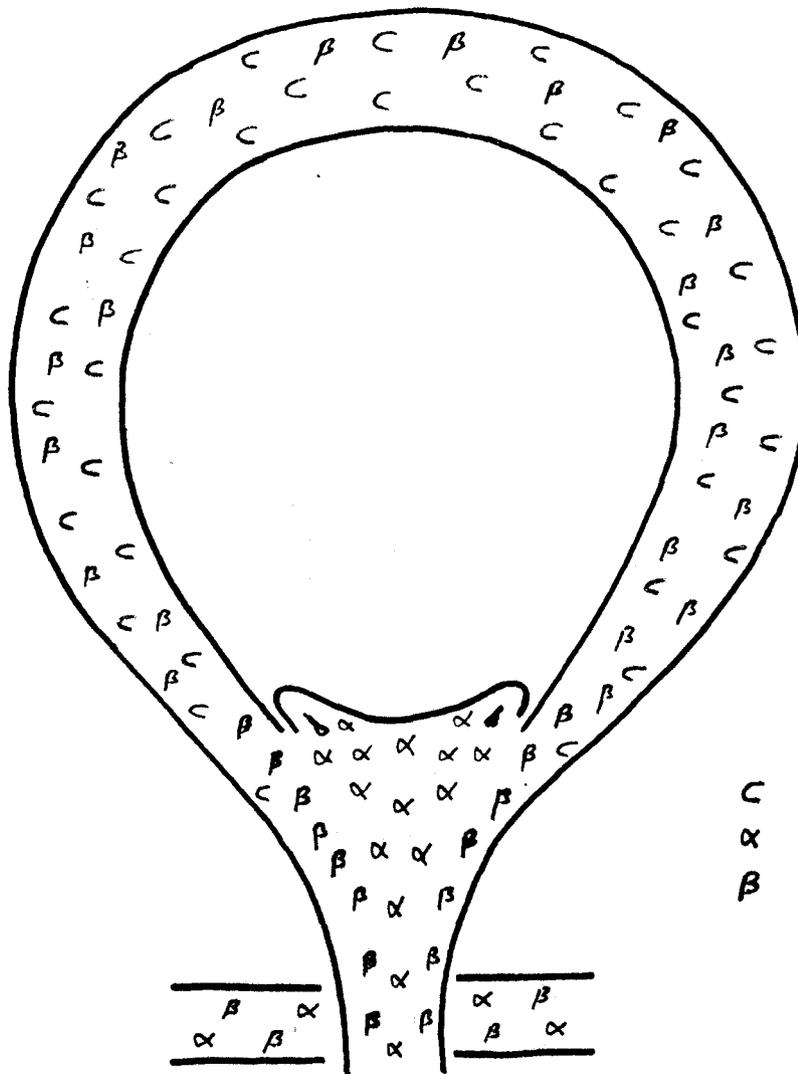


FIGURA n° 15

Aholz

C COLINERGICOS  
α ALFA ADRENERGICOS  
β BETA ADRENERGICOS

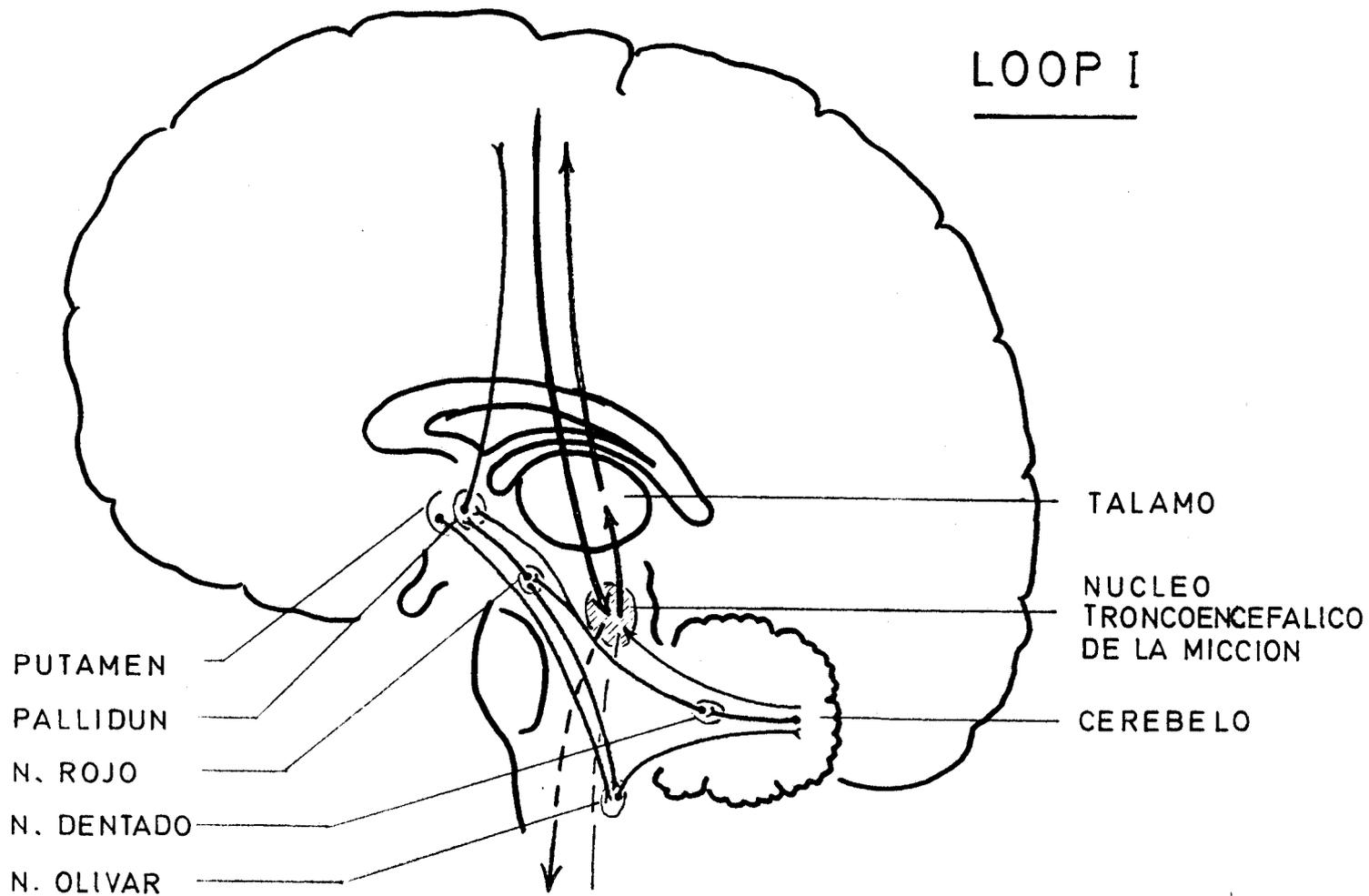


FIGURA n.º 46

*Handwritten signature or mark*

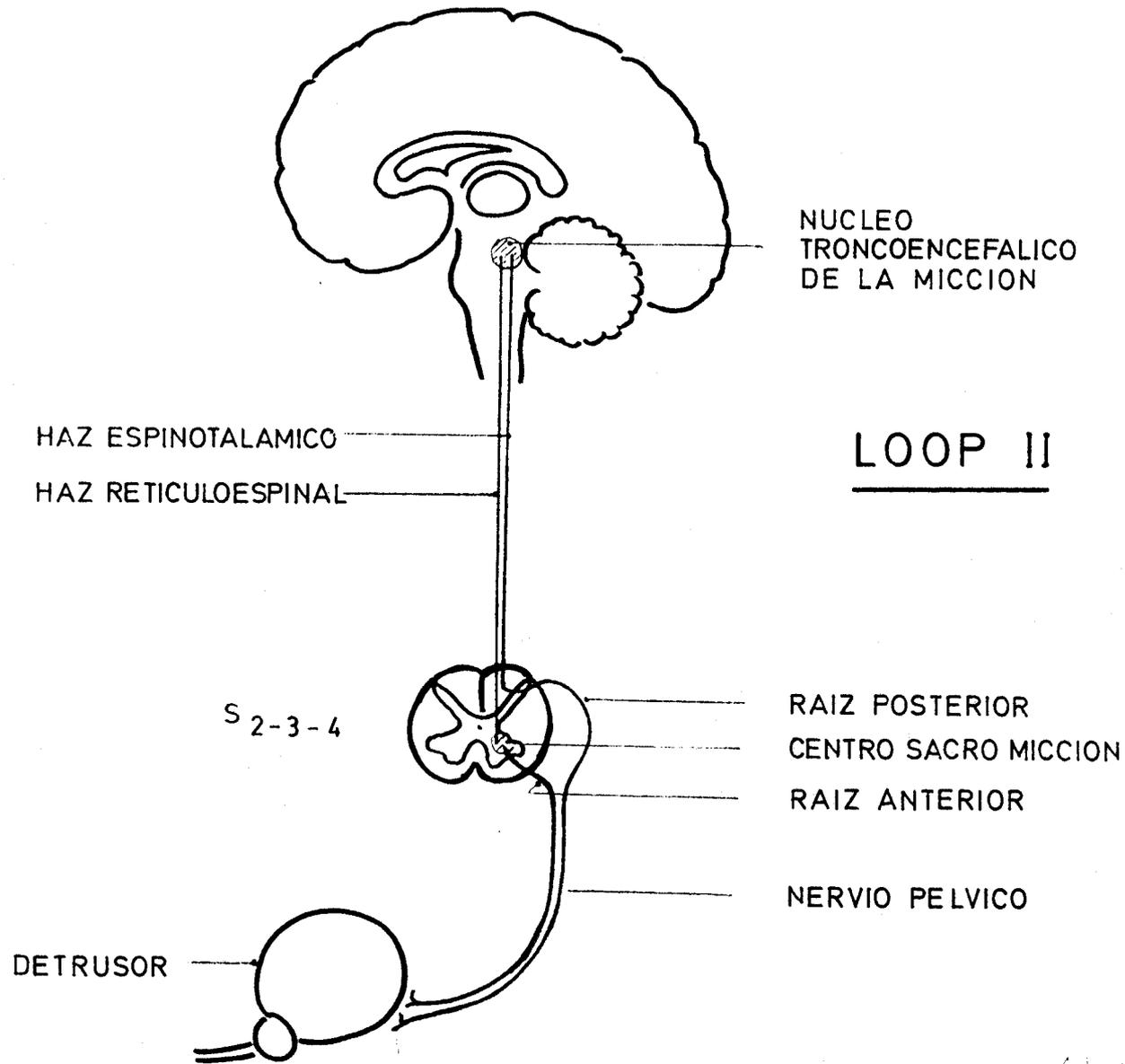
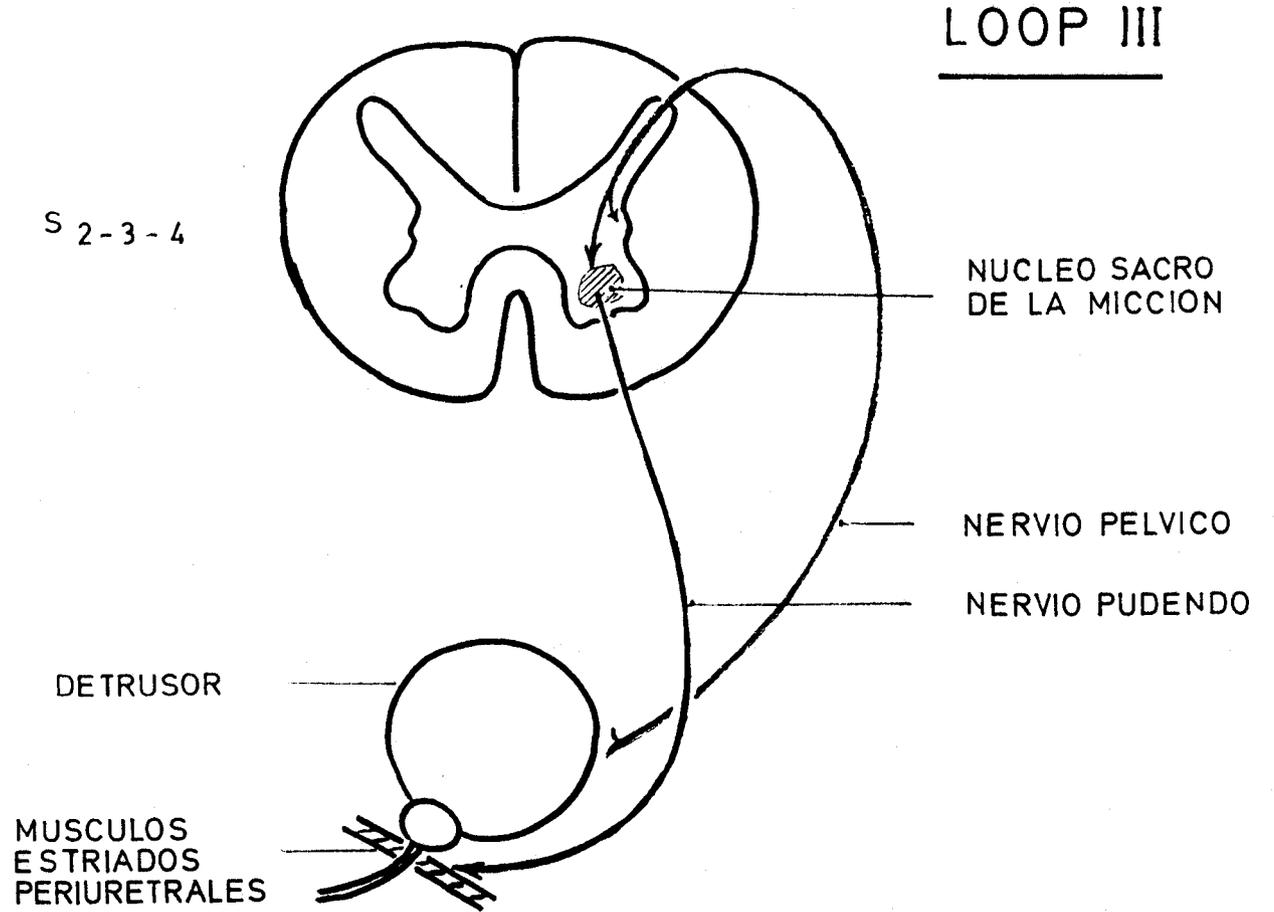


FIGURA N.º 47

62501

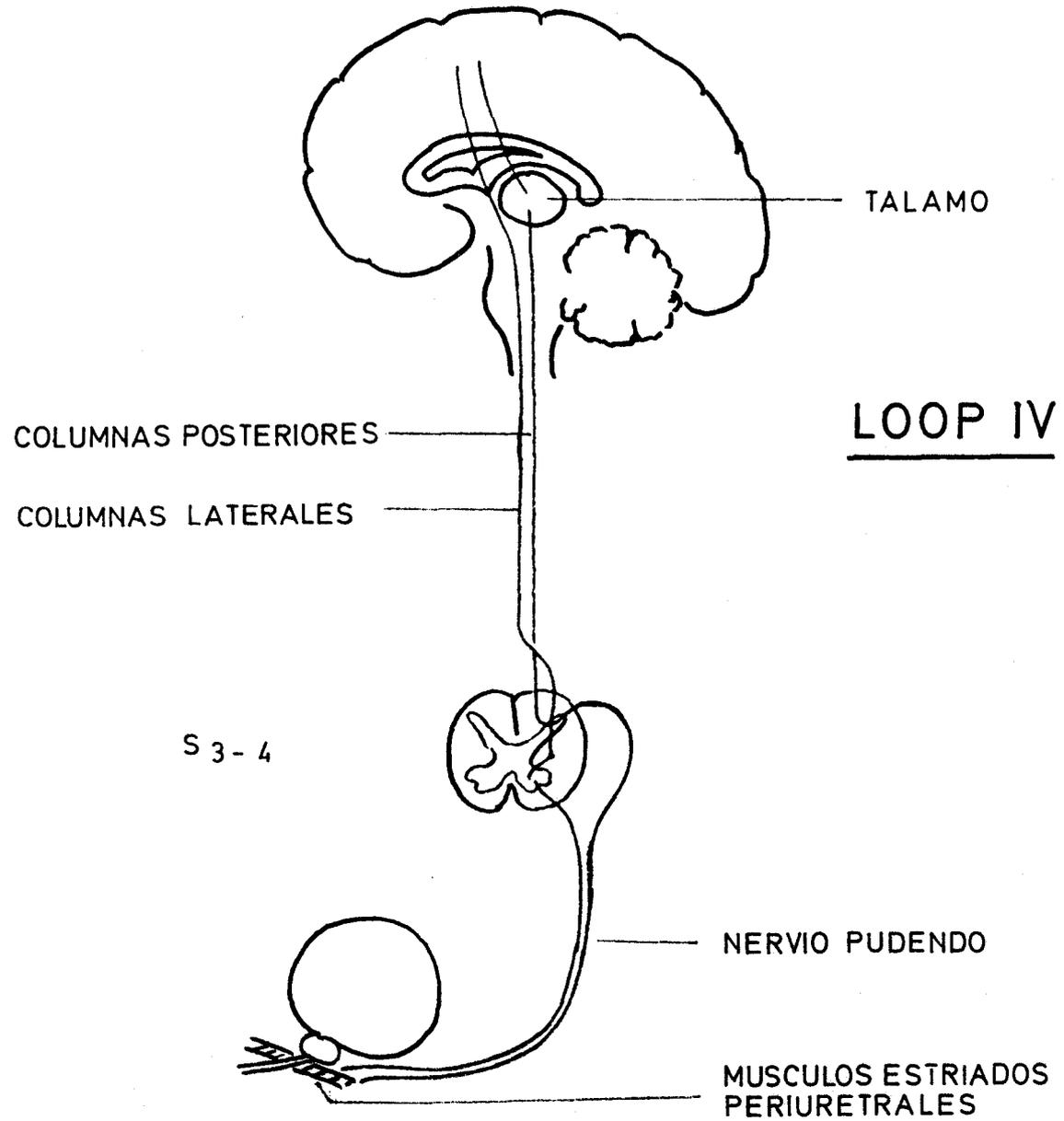
FIGURA N° 18



*A Led*



FIGURA n° 19



## 2.4.-ESTUDIOS URODINAMICOS.

### 2.4.1.- GENERALIDADES.

El estudio urodinámico de la porción inferior del aparato urinario puede proporcionar información útil a cerca de la función vesical, del mecanismo esfinteriano y las características de la micción (62).

La función vesical suele estudiarse mediante cistomanometría.

La función esfinter depende de dos elementos: esfínteres de músculo liso y estriado. Ambos pueden estudiarse urodinámicamente mediante el perfil de presión uretral; la actividad del esfinter estriado se registra con la electromiografía.

El acto miccional, función de la interacción vejiga-esfinter, puede valorarse mediante la tasa de flujo o flujometría y la llamada instantánea miccional (test presión detrusor/flujo miccional).

El registro simultáneo de la actividad vesical, actividad del esfinter y flujo revelaran la correlación entre estos elementos, pudiendo detectarse el funcionamiento anómalo de cualquiera de ellos.

Otros estudios urodinámicos mas recientes son la videocistouretrografía y los potenciales evocados.

#### 2.4.2.- FLUJOMETRIA.

Si el paciente es capaz de orinar espontaneamente, es la primera prueba realizada en todo estudio urodinámico.

Se hace orinar al enfermo en un flujómetro, el cual transforma el peso de la orina en una señal eléctrica visualizada a través de la gráfica de flujo.

La finalidad de la flujometria es medir la cantidad de líquido evacuado por la uretra en la unidad de tiempo (ml/sg.).

Su utilización ha sido ampliamente difundida en el diagnóstico de obstrucción del tracto urinario inferior.

El flujo miccional es el producto de la acción detrusoriana contra la resistencia que ofrece la uretra proximal; su variación puede deberse a disfunción de cualquiera de los dos, debiéndose realizar otros procederes urodinámicos para llegar a un exacto diagnóstico causal. Ello es mas evidente si observamos la existencia de flujos normales a pesar de la alteración de uno de sus determinantes, siempre que el otro compense la actividad defectuosa.

La curva de flujo puede presentar una morfología parecida a la típica campana de Gaus correspondiéndose con un flujo continuo por contracción del detrusor o bien, presentar un trazado interfásico o discontinuo propio de la micción realizada con un importante componente abdominal. La micción acompañada de contracciones voluntarias o involuntarias del esfinter periuretral tambien presenta este tipo de registro.

Los parámetros habitualmente estudiados son el volumen de micción, tiempo de micción y tiempo de flujo máximo, siendo el flujo miccional máximo y flujo miccional medio los mas importantes (63) (figura nº 20).

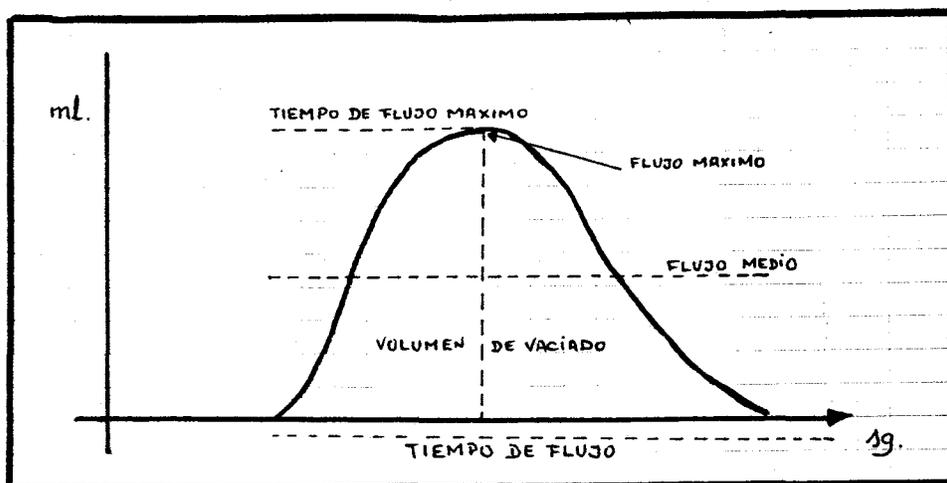


Figura nº 20

La valoración del flujo miccional máximo y/o medio siempre debe ser relacionado con el volumen miccional ya que los datos obtenidos con volúmenes inferiores a 100 ml. o superiores a 500 ml. no son valorables (64). Teniendo en cuenta esto, pueden darse como normales los valores reflejados en la tabla nº 2 (65).

TABLA Nº 2

---

VALORES NORMALES DE FLUJO EN RELACION CON EL VOLUMEN VESICAL

Volumen vesical (cc.)	Flujo máximo (cc./sg.)	Flujo medio (cc./sg.)	Tiempo de flujo (sg.)
100	7-11-15	2,7-6,3-10	7-12-19
100-200	7-16-25	4,8-10,7-16,7	9-20-31
200-300	15-22-30	8,3-14,6-20,8	12-20-30
300-400	20-25-30	10,9-20-29	12-22-32

---

Se puede afirmar que un flujo miccional disminuido indica la existencia de obstrucción del tracto urinario inferior o la insuficiencia de contracción del detrusor (63).

En una curva normal existe un rápido incremento de flujo alcanzándose el máximo al tercio del tiempo de flujo (figura nº 21). El 45% del volumen se vacía antes de alcanzar el flujo máximo (66).

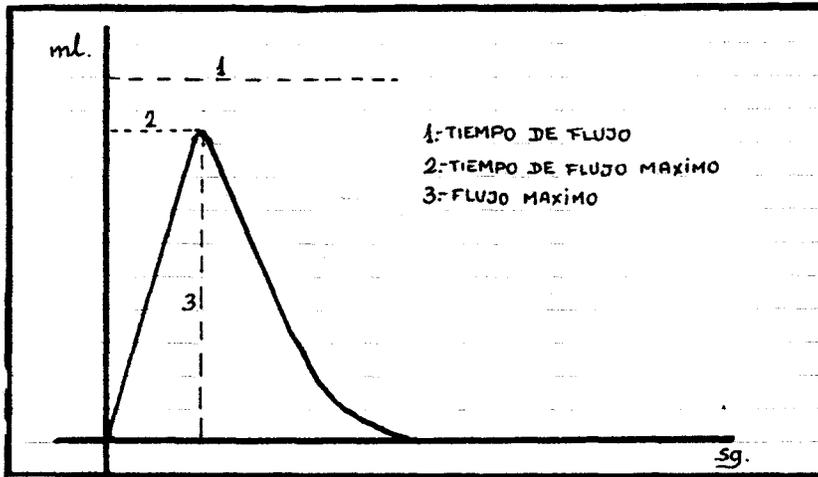


Figura nº 21

Contrariamente, la curva obstructiva refleja un tiempo de flujo máximo alargado. En otras ocasiones este parámetro aparece relativamente pronto en relación con el elevado tiempo total de vaciado que presentan estos flujos.

La contracción involuntaria del detrusor (vejiga inestable) puede evacuar la mayor parte de flujo en el primer segundo de la micción, originando una curva flujométrica con la rama ascendente muy verticalizada. Sin embargo la inestabilidad vesical, cuando se acompaña de relajación esfinteriana completa, puede engendrar unos flujos normales (34).

En definitiva, la flujometría como método urodinámico aislado es el más frecuentemente empleado para diagnosticar los problemas obstructivos miccionales. Sin embargo, debe acompañarse de otras exploraciones urodinámicas que analicen el comportamiento de todas las estructuras relacionadas con la micción, descubriendo cuál o cuáles de ellas son las responsables de los trastornos miccionales que aqueja el paciente.

#### 2.4.3.- CISTOMANOMETRIA.

La cistometría o cistomanometría sigue siendo la exploración urodinámica aislada que mejor valora la función vesical (67).

Mediante su utilización se obtiene un registro gráfico que relaciona el volumen y la presión vesical valorando así la adaptabilidad de la pared vesical al llenado (62).

Cuando introducimos gas o líquido en la vejiga vacía la curva cistométrica normal muestra una presión intravesical baja, casi constante, hasta cerca de la máxima capacidad vesical. En este instante, incrementos pequeños de volumen provocan aumentos moderados de presión. Cuando el detrusor se distiende hasta su capacidad límite acontece una repentina elevación de presión iniciadora de la micción (figura nº 22).

La gráfica obtenida refleja, durante el llenado, la característica vesical para ir adaptándose a su contenido sin apenas incrementos de presión; es la adaptabilidad o compliance vesical o tono vesical (V/P).

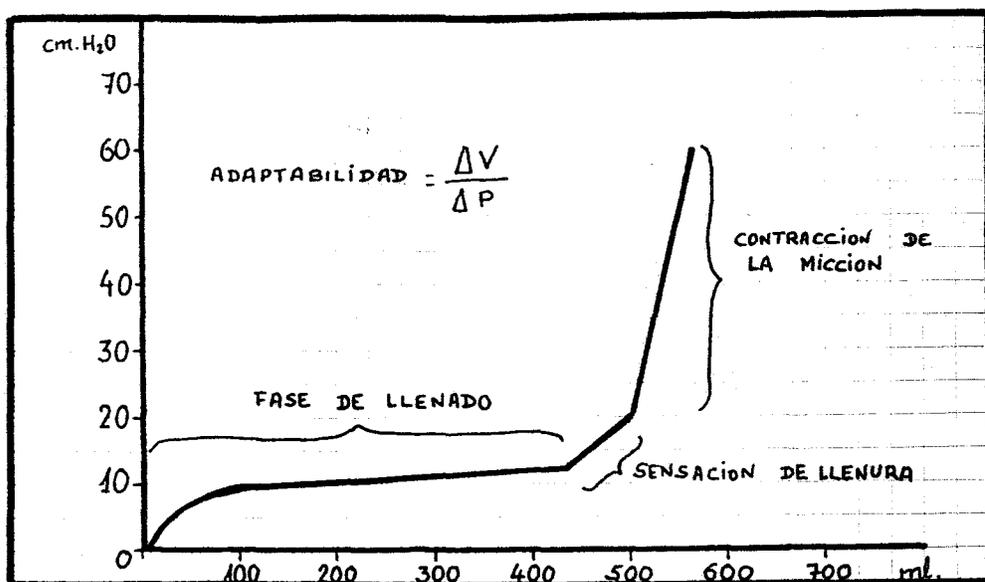


Figura nº 22

Durante la realización del cistograma debemos analizar todas las sensaciones percibidas por el paciente tanto las de índole miccional como las no relacionadas con ella.

Normalmente la sensación de plenitud vesical aparece tras los primeros 100-200 ml. de líquido o gas infundido. Se incrementa al acercarse a su máxima capacidad, apareciendo deseo miccional completada aquella, habitualmente 400-500 ml.

Durante la fase de llenado no debe existir actividad contractil detrusoriana.

Completada la capacidad vesical, el sujeto percibe el deseo de orinar permitiendo o no, de forma consciente, el inicio de contracciones vesicales hasta su total vaciamiento. Igualmente y de forma volitiva puede inhibir dicha contracción interrumpiendo con ello la micción (contracción inhibida).

La existencia de contracciones involuntarias durante el llenado cistométrico caracterizan a las llamadas vejigas inestables (68,69).

En la última parte del estudio cistomanométrico se invita al paciente a orinar, comprobándose la capacidad de producir una contracción voluntaria del detrusor y la micción (70).

La disminución o ausencia de contracción detrusoriana a altos volúmenes de llenado es característica de las vejigas hipoactivas o hiporrefléxicas.

#### 2.4.4.- INSTANTANEA MICCIONAL.

Otra forma de estudiar la fase miccional es mediante el test presión detrusor/flujo miccional o instantánea miccional.

Este procedimiento urodinámico estudia simultáneamente la contracción del detrusor y el flujo miccional generado, facilitando la diferenciación entre obstrucción o insuficiencia detrusoriana ante un flujo disminuido registrado flujométricamente.

La catalogación de test normal o patológico se basa en la medición de la presión detrusoriana máxima y el flujo miccional máximo (71).

#### 2.4.5.-PERFIL DE PRESION URETRAL.

Una vez terminado el estudio urodinámico de la función vesical y de las características miccionales se suele abordar la función esfinteriana mediante técnicas electromiográficas, perfil de presión uretra y test farmacológicos.

El estudio de las presiones intrauretrales aún siendo la exploración urodinámica mas discutida resulta útil para valorar las presiones en la región de salida vesical (72), entendiéndola esta como la porción uretral comprendida entre el cuello vesical y el esfinter externo periuretral.

A diferencia con la electromiografía, que estudia la actividad específica del esfinter estriado, el perfil de presión uretral registra la contribución de todos los elementos uretrales (músculo liso, estriado, tejido fibroelástico y vasos) a la presión de esta.

La técnica mas habitual es la descrita por Brown y Wickman en 1.969 (73), mejorada por Harrison y Constable (74) en 1.970. Se realiza mediante un cateter, con uno o varios orificios laterales a unos 5 cm. del extremo distal cerrado, previamente introducido en vejiga, que se va retirando a lo largo de la uretra, perfundiendo líquido al mismo tiempo. Este distiende la pared uretral proximal a su extremo, que es transformado en señal eléctrica mediante un transductor externo, registrando una curva de presión. La exploración finaliza cuando se inicia el goteo por el meato uretral externo.

Más recientemente se usan microtransductores localizados en el extremo de la sonda o distribuidos a lo largo de la misma; de esta forma, se mide la presión uretral sin tener como intermedio una columna de agua, asegurando un registro muy exacto, casi perfecto (75,76).

En la curva obtenida, denominada perfil uretral estático, podemos estudiar un conjunto de parámetros definidos por la Sociedad Internacional de la Continencia (77,78,79), considerando más útiles la presión uretral máxima y la longitud uretral funcional o longitud de la uretra donde su presión supera a la vesical (63) (figura nº 23).

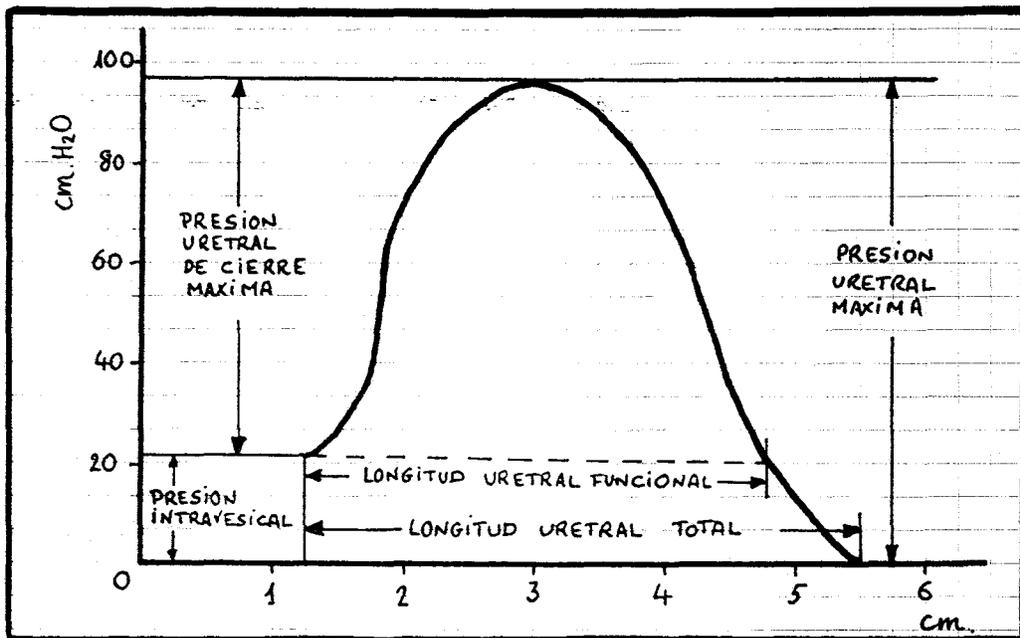


Figura nº 23

El perfil uretral en individuo normal (34) revela un ligero aumento de presión al pasar, el extremo del cateter, de la cavidad vesical a la uretra posterior, que es de 30 a 45 cm. de agua, correspondiendo al esfínter liso uretral o cuello vesical. Conforme el cateter se va retirando se produce un aumento progresivo de la presión uretral, alcanzándose el punto máximo en la uretra membranosa en varones, 1-2 cm. de la unión uretro-vesical en la mujer, donde las presiones oscilan entre 60-116 cm. de agua, correspondiendo a la zona de esfínter estriado. Cuando el cateter sobrepasa este punto acontece la caída de presión apareciendo goteo del líquido perfundido por el meato uretral externo.

Durante la micción normal la vejiga y uretra posterior se convierten en una cámara isobárica. La existencia de un gradiente presional señalaría la presencia de obstrucción; la zona de obstrucción estaría localizada inmediatamente proximal al punto de caída de la presión (63).

Otras técnicas de medidas de la presión uretral son el perfil uretral al esfuerzo (80) y el perfil uretral dinámico (75). Mientras que el perfil uretral estático y al esfuerzo son preferentemente empleados en el estudio de las incontinencias de esfuerzo, el perfil dinámico es muy útil en disfunciones neurógenas vésico-uretrales.

La confrontación del perfil uretral con otros procedimientos urodinámicos, fundamentalmente cistomanometría y electromiografía, proporciona información sobre la interrelación de estructuras que intervienen en la micción encontrando, en caso patológicos, la zona o zonas responsables de los trastornos miccionales. El diagnóstico causal orienta el tratamiento fisiopatológico del problema.

#### 2.4.6.- ELECTROMIOGRAFIA ESFINTERIANA.

La electromiografía del esfínter uretral externo tiene como objetivo estudiar la actividad bioeléctrica generada por esta musculatura estriada.

Su rendimiento diagnóstico se acrecienta en combinación con otros parámetros urodinámicos, especialmente los cistométricos, determinando la coordinación con respecto a la conducta del detrusor.

El registro obtenido es el denominado Potencial de Unidad Motora, resultado de sumar los pequeños potenciales eléctricos producidos por la despolarización de cada una de las fibras musculares inervadas por la motoneurona localizada en el asta anterior de los segmentos sacros S2 y S3 (nucleo pudendo).

En el potencial de unidad motora registrado se debe valorar la amplitud, en microvoltajes, así como su duración en milisegundos, dependientes ambas del número de fibras musculares activadas por la motoneurona sacra.

El músculo esquelético sano está eléctricamente en silencio durante el reposo. La contracción se inicia y progresa a medida que se reclutan o activan un número creciente de unidades motoras, llegándose a la contracción máxima al activarse el mayor número de ellas (fibras musculares) a velocidad total.

Habitualmente la electromiografía se emplea para valorar la actividad global de la musculatura estriada cercana al esfínter periuretral, es decir, comprobar su contracción o relajación en

relación a otro parámetro urodinámico, generalmente la contracción detrusoriana registrada simultáneamente con cistomanometría. Esta utilización requiere el empleo de electrodos de contacto o agujas electrodos colocados en la zona perineal.

En condiciones normales (63), con vejiga vacía, hay un silencio eléctrico aunque pueden aparecer uno o dos potenciales de unidad motora de escasa amplitud y duración. La actividad electromiográfica aumenta con el llenado vesical, tos, vasalva, reflejo bulbocavernoso y durante la contracción voluntaria del esfínter.

Inmediatamente antes de la micción normal existe silencio eléctrico completo, seguido de la contracción del detrusor iniciadora de la micción.

La colocación de agujas electrodos directamente en las fibras del músculo estriado periuretral es imprescindible para valorar la integridad del nervio pudendo (63). Los electrodos son insertados transperinealmente en el mismo esfínter; los márgenes del meato uretral, en la mujer, y la zona apical prostática localizada previo tacto rectal, en el hombre, son los puntos de inserción. La ventaja respecto a la técnica anterior es la posibilidad de registrar los potenciales de unidad motora individuales, siendo necesario el empleo de un osciloscopio (81).

El registro electromiográfico obtenido en combinación con otros estudios urodinámicos, informa sobre la coordinación entre las distintas estructuras miccionales así como cataloga la inervación del esfínter periuretral en los distintos tipos de lesiones neurológicas (shock espinal, lesión tipo neurona motora superior, lesión neurona inferior, lesión mixta o sin lesión neural).

Se ha comentado la posibilidad de sustituir la electromiografía del esfínter periuretral por la del esfínter anal (82) al presentar ambas estructuras musculares actividad eléctrica paralela (83,84) y estar inervadas por ramas terminales pudendas. Aunque hay autores que discrepan (85), es provechoso esta sustitución cuando sólo queremos conocer la actividad global del esfínter. Hay enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple, donde dicho paralelismo puede perderse estando aquí indicada la electromiografía directa del esfínter periuretral (86).

## 2.5.-NEUROFISIOPATOLOGIA MICCIONAL

### 2.5.1.- GENERALIDADES

La utilización de procedimientos urodinámicos conjuntamente con una historia clínica y examen físico completo, incluido el neurológico, asociado además al empleo de estudios radiológicos, urológicos y neurológicos descubren, en la mayoría de los casos, las causas fisiopatológicas de cualquier alteración miccional.

Las alteraciones funcionales o síntomas del tracto urinario inferior pueden agruparse en irritativos y obstructivos (63) (tabla nº 3).

---

—TABLA Nº 3—  
CLINICA MICCIONAL

<u>Irritativos</u>	<u>Obstructivos</u>
- Polaquiuria.	- Disuria.
- Dolor hipogátrico.	- Disminución calibre
- Urgencia miccional.	proyección del chorro
- Urgencia-incontinencia.	- Sensación de micción
	incompleta.
<u>Mixtos</u>	- Retención urinaria.

---

No obstante, hay síntomas supuestamente obstructivos provocados por una insuficiencia en la contracción del detrusor; asimismo, a veces. cuadros obstructivos se manifiestan por signos irritativos.

Ello hace necesario el empleo de estudios urodinámicos en todos los pacientes con síntomas y disfunciones miccionales. Una vez conocido el comportamiento funcional del tracto urinario inferior, las posibilidades de tratamiento pueden ser mas efectivos.

La finalidad del estudio urodinámico es hacer una valoración de como esta comportándose el complejo vejiga-uretra de estos enfermos.

Dentro de sus aplicaciones, es de relevante importancia en el diagnóstico de las llamadas vejigas neurógenas o neuropáticas, descritas estas, como todos aquellos trastornos de la micción cuyo origen está en el sistema nervioso, excluyendo las psicógenas (34).

Basándonos en esta definición, se entiende que la sintomatología miccional secundaria a esclerosis en placas formaría parte de ellas.

#### 2.5.2.- VEJIGAS NEUROGENAS.

La Sociedad Internacional de la Continencia (77,78,79) ha clasificado las vejigas neurógenas basándose en la sensibilidad del detrusor y uretra, además de los datos urodinámicos procedentes de cistomanometria, perfil de presión uretral, electromiografía y flujometria, sin tener en cuenta la localización neurológica de la lesión (tabla nº 4).

---

TABLA Nº 4  
TIPOS DE VEJIGAS NEUROGENAS

DETRUSOR

- Normal.
- Hiperactivo.
- Hipoactivo.

ESFINTER

- Normal.
- Hiperactivo.
- Hipoactivo.

SENSIBILIDAD

---

Como se comentó al hablar de la cistometria, durante la fase de llenado, no debe existir actividad contractil detrusoriana.

La existencia de contracciones involuntarias que el paciente no pueda evitar durante el llenado cistométrico, caracterizan a las vejigas inestables (68,69).

Según la Sociedad Internacional de la Continencia (87) pueden ser catalogadas como vejigas inestables aquellas que presentan contracciones no inhibidas de 15 cm. de agua o más durante el llenado, así como aquellas que siendo menores de 15 cm. de agua originen deseos miccionales.

La vejiga inestable o detrusor hiperactivo pueden ser catalogada como primaria o ideopática, son las puras, y secundarias.

Se denominan vejigas hiperrefléxicas a las hiperactivas secundarias a lesión o enfermedad neurológica, caso de la enfermedad que nos ocupa, siempre que esté localizada por encima del centro medular parasimpático de la micción (S2-S3-S4). Esta lesión interrumpe o enlentece las órdenes córtico-medulares que tutelan los centros

sacros miccionales, en consecuencia, el arco reflejo miccional se convierte en segmentario y autónomo a expensas de estos.

El reflejo segmentario ahora establecido, presenta un bajo umbral sensitivo para sus descargas eferentes, circunstancia que favorece la aparición de contracciones del detrusor durante el llenado vesical, cuando las presiones y sus aferencias sensitivas son de baja amplitud.

La pérdida de la inhibición de centros superiores también repercute en el centro pudendo medular originando, conjuntamente a la hiperactividad vesical, disfunción de la musculatura estriada esfinteriana registrada fácilmente mediante electromiografía y secundariamente con el perfil uretral de presiones.

El empleo simultáneo de estas técnicas urodinámicas con el registro cistomanométrico, es esencial para estudiar la coordinación entre la contracción detrusoriana y la actividad del esfínter. La normal coordinación vésico-esfinteriana, regulada por el núcleo pontico-mesencefálico del detrusor, se pierde al existir lesiones neurológicas intercaladas entre éste y los núcleos parasimpático y pudendo sacros, apareciendo la denominada disinergia vésico-esfinteriana.

Cuando la lesión neurológica está localizada por encima del núcleo pontico, la electromiografía presentará potenciales normales así como una actividad refleja, siendo el enfermo incapaz de contraer y relajar voluntariamente el esfínter (63) estando dificultada, por ello, la interrupción voluntaria de la micción.

La disinergia detrusor-esfinter externo se caracteriza por la contracción involuntaria del esfinter periuretral durante una contracción, también involuntaria, del detrusor. Esta descoordinación entre vejiga y esfinter externo presupone la existencia de una lesión neurológica medular (88).

La relación en el tiempo entre la contracción detrusoriana y la del esfinter hace distinguir tres tipos o grados de disinergias (88):

I: Existe contracción esfinteriana sincrónica a la detrusoriana, alcanzándose el máximo de ambas a la vez.

II: Contracciones esfinterianas, registradas electromiográficamente, intermitentes durante la contracción vesical.

III: Existe un aumento de la actividad electromiográfica que se mantiene durante toda la contracción del detrusor. Es la de peor pronóstico.

En las afecciones neurológicas localizadas proximalmente a los núcleos sacros miccionales, la disinergia vésico-esfinteriana puede tener otro origen dependiente del esfinter de salida vesical (cuello y uretra proximal). Estas estructuras son controladas por el centro torácico medular (D11-D12-L1-L2) a su vez modulado por centros supramedulares. La lesión medular superior a D11 convierte este centro en autónomo, respondiendo a estímulos aferentes sin la tutela inhibitoria superior, provocando una falta de coordinación entre las contracciones detrusorianas y la relajación de estructuras de salida.

Otra consecuencia de la desinhibición simpática son las llamadas crisis de disreflexia autonómicas (89), caracterizadas por episodios de hipertensión aguda, cefaleas, bradicardia y sudoración por encima del nivel lesional. Pueden desencadenarse durante la realización de cistometría al distender la vejiga más allá de su capacidad normal obligando, a veces, a la administración de alfa bloqueantes tipo fentolamina o fenoxibenzamina. Aparecen en lesiones medulares superiores a D5, por donde emerge el nervio esplácnico mayor.

El registro de la presión intrauretral en estas lesiones localizadas por encima del núcleo parasimpático miccional suele presentar unos parámetros normales (63).

La sintomatología miccional derivada de estas entidades varía de un enfermo a otro, según los distintos grados de incoordinación vésico-esfinteriana, pero normalmente suelen referir urgencia miccional, polaquiuria, orina residual, retención urinaria, incontinencia de stress o escape de orina sin componentes irritativos si las lesiones neurales comprometen las vías aferentes sensitivas o cuando existe relajación esfinteriana no inhibible por el individuo.

En líneas generales, las lesiones por encima del mesencéfalo provocan asociación sincrónica entre contracción vesical y la inhibición refleja de la actividad del esfínter uretral externo. Sólo existe hiperreflexia. Las lesiones localizadas entre médula sacra y la región mesencefálica darán lugar a una hiperreflexia detrusoriana con falta de coordinación esfinteriana (63).

Neurológicamente, este tipo de vejigas neurógenas presentan reflejos bulbocavernoso y anal conservados, indicando la idemnidad de los segmentos sacros. El test del agua helada es positivo, evidencia de la desconexión supramedular.

En la última parte del estudio cistomanométrico se le invita al paciente a orinar, comprobándose la capacidad de producir una contracción voluntaria del detrusor y la micción (70).

La imposibilidad para disminuir la contractilidad del detrusor a altos volúmenes de llenado, definen a las vejigas neurógenas hipoactivas, hiporrefléxicas o arrefléxicas.

Un detrusor hipoactivo puede deberse a una afectación de la inervación vesical, son las vejigas o detrusores arrefléxicos, o a una afectación miógena. En ambos casos el reflejo metamérico miccional queda interrumpido.

Las causas de arreflexia del detrusor son lesiones de la neurona motora inferior a nivel de los segmentos sacros S2-S3-S4. La esclerosis múltiple como enfermedad neurológica puede afectar estos segmentos.

La cistomanometria en estas vejigas hipoactivas nos daría una curva presión/volumen muy prolongada, progresivamente ascendente, a expensa del tono vesical, independiente de las influencias neurales, con ausencia de contracciones detrusorianas eficaces traducidas en presiones vesicales inferiores a 10-15 cm. de agua.

La hipoactividad vesical de causa neurógena puede ser diagnosticada correctamente con electromiografía o con el test de bethanecol (90). La positividad de éste nos indicará la existencia de una vejiga denervada. Blaivas (91,92) y otros autores (93), ponen en entredicho el test del bethanecol al encontrar una alta incidencia de falsos positivos y negativos.

El daño neurológico en estos segmentos sacros puede ser completo o incompleto en el sentido de afectar todas sus neuronas, afectar a las motoras o sensitivas, existiendo también la posibilidad de lesión parasimpática (nucleo sacro miccional) o somática (nucleo pudendo). Según la extensión lesional el enfermo presentará datos urodinámicos distintos que se reflejarán en su sintomatología miccional.

El circuito reflejo detrusoriano que inhibe al centro torácico miccional está interrumpido, no produciéndose la relajación de la musculatura de salida vesical (cuello y músculo liso uretral).

Cuando la lesión es total la vejiga almacena gran cantidad de orina, no apareciendo incontinencia de reposo al existir una presión uretral de cierre positiva gracias a la no relajación de los músculos lisos localizados en cuello vesical y uretra. Se produce, frecuentemente, micción por rebosamiento. Durante situaciones de esfuerzo (vasalva, tos, Credé, etc.) la incontinencia es la regla debido a la no participación del esfínter estriado periuretral y musculatura del suelo pélvico, ambos dependientes del nucleo pudendo.

La sensibilidad propioceptiva miccional no es registrada por el paciente, en ocasiones la replección vesical es percibida al existir cierta distensión peritoneal, circunstancia aprovechable para incrementar la presión abdominal y proceder a la micción.

En lesiones exclusivas del centro sacro parasimpático, la micción se sigue realizando por prensa abdominal, pero no existe incontinencia de esfuerzo gracias a la idemnidad del nucleo pudiendo que mantiene contraídos los músculos estriados periuretrales y del suelo pélvico.

Cuando las neuronas sensitivas permanecen intactas el enfermo mantiene las sensaciones vesicales normales. El deseo miccional estimula el aumento voluntario de la presión abdominal produciéndose la micción.

Estas vejigas suelen presentar una capacidad aumentada con residuos altos y tendencia a la fibrosis por sobredistención vesical crónica.

El flujo miccional en todos los casos es bajo y entrecortado debido al componente abdominal.

Los valores del perfil de presiones uretrerales suelen estar disminuidos (63).

En la exploración neurológica el único dato constante es un test de agua helada negativo. Si la lesión sacra es completa el reflejo bulbocavernoso será negativo, la sensibilidad en los dermatomas correspondientes estará ausente y la contracción voluntaria del esfinter anal será hipotónica.

Sintomáticamente, el paciente presenta un patrón obstructivo con incontinencia por rebosamiento y durante el esfuerzo, dificultad para el inicio de la micción, vaciados por prensa abdominal e incontinencia de stress.

### **3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La esclerosis múltiple es la afección orgánica neurológica mas frecuente en adultos jóvenes del hemisferio occidental.

Los síntomas o alteraciones urinarias constituyen una parte, quizás la mayor, del extenso complejo clínico característico de esta enfermedad.

Desde 1.889, cuando Oppenheimer describió por primera vez la disfunción vesical en enfermos de esclerosis múltiple, la sintomatología miccional derivada de ella ha sido poco atendida debido a varias razones:

- 1ª.- Complejidad de la propia enfermedad.
- 2ª.- Evolución invalidante de la misma.
- 3ª.- Falta de conocimientos fisiopatológicos.
- 4ª.- Ausencia de tratamientos específicos.

Desde hace aproximadamente quince años la aparición de nuevas tecnologías y el avance en los conocimientos médicos han conseguido cambiar radicalmente los conceptos anteriores.

Los enfermos eran estudiados únicamente con anamnesis y examen físico realizándose, en líneas generales, un tratamiento sintomático. Según Blaivas y col. (94) existía un 70% de pacientes que recibían tratamiento inapropiado e ineficaz.

En la actualidad la fisiología miccional es bien conocida, los conocimientos neurológicos han encontrado explicación a la mayoría de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso, entre ellas la esclerosis en placas, y los urólogos poseen un gran arsenal de medios tecnológicos-diagnósticos. Todo ello ha logrado comprender el sustrato

fisiopatológico origen de las alteraciones miccionales de estos enfermos.

Es la urodinámica el arma mas eficaz que posee el urólogo para el estudio miccional de sus pacientes. La realización de estudios urodinámicos descubre los mecanismos involucrados en la génesis de sus síntomas, pudiendo ser tratados de forma lógica con una efectividad de hasta el 83% (94). Según este mismo autor, la causa primaria del fallo terapéutico es la falta de correlación entre síntomas y fisiopatología (13).

Otro factor a tener en cuenta es el mejor manejo y la aparición de nuevos fármacos reguladores de la función vésico-uretral.

El hecho que los síntomas vesicales se correlacionen pobremente con patrones urodinámicos estándares, hace necesaria la evaluación individual de cada paciente; la terapia apropiada dependerá de los resultados de ella.

La utilización de técnicas urodinámicas, por tanto, intenta conseguir una terapia dirigida a tratar razonablemente cualquier problema de almacenamiento o vaciado vesical, propio de estos pacientes, mediante todas las alternativas posibles (fármacos, cateterizaciones intermitentes, etc.) dejando los procedimientos quirúrgicos o las sondas permanentes cuando fracasan las anteriores.

Resultados perfectos son difíciles de conseguir, pero la mejoría sintomatológica hace que estos pacientes sean mas aceptados socialmente, además de mejorar la actitud y perspectiva de vida frente a la enfermedad.



Este trabajo intenta apoyar la necesidad de un certero diagnóstico fisiopatológico de las molestias urinarias mediante estudios urodinámicos, sin los cuales el tratamiento aplicado se dirigiría al síntoma solitario mas que a aminorar o solucionar los desórdenes encontrados.

Avanzar en la investigación de la disfunción del tracto urinario inferior es necesario para aclarar las discrepancias existentes y permitir un tratamiento que tenga mas sentido.

#### 4.- MATERIAL Y METODOS.

#### 4.1.- MATERIAL Y SISTEMÁTICA GENERAL.

Se ha realizado un estudio prospectivo con 58 pacientes afectados de esclerosis múltiple remitidos, en el periodo aproximado de un año, a la sección de Urodinámica del Hospital Universitario " Virgen del Rocio " procedentes del Servicio de Neurología del Hospital Universitario " Virgen Macarena " de Sevilla.

Todos fueron enviados para valorar urodinámicamente su dinámica miccional.

A cada paciente se le realizó una historia clínica general, examen físico, recuento analítico completo, nitrógeno ureico, creatinemia, sedimento y urocultivo.

Los aspectos neurológicos fueron aportados por el servicio de donde procedían.

El protocolo urodinámico realizado a todos los pacientes, incluidos los asintomáticos, consistió en flujometría, cistomanometría, instantánea miccional, perfil de presiones uretrales y electromiografía perineal.

La terapéutica aplicada estuvo en función de los hallazgos urodinámicos y del estado físico-neurológico que presentaba cada paciente.

Concluida la exploración urodinámica inicial, a cada paciente se le confeccionó una ficha de recogida de datos. Los resultados del tratamiento instaurado fueron recogidos con posterioridad.

Cada ficha se dividió en 10 apartados correspondientes a otros tantos factores o variables registradas.

1.- Sexo.

2.- Edad del paciente.

3.- Años de evolución de la enfermedad neurológica. Se dividió posteriormente en 4 subgrupos:

\* Hasta 5 años.

\* De 5 a 10 años.

\* De 10 a 15 años.

\* Más de 15 años.

4.- Tipo evolutivo de la esclerosis en placas:

\* Brotes.

\* Progresiva.

\* Mixta.

5.- Grados de afectación neurológica : En este apartado se reflejaron, de forma cuantitativa mediante una escala de 0 a 5, la intensidad de la afectación piramidal y/o cerebelosa del paciente.

Los enfermos fueron divididos en dos grupos en base a la cuantificación de sus lesiones piramidales y/o cerebelosas. En el grupo I, denominado de Grado I, se encuadraban aquellos pacientes cuyas lesiones piramidales y cerebelosas, consideradas globalmente, presentaban un valor igual o inferior a 2. En el Grado II, la intensidad de las lesiones era mayor de 2 puntos.

6.- Clínica miccional: Siguiendo a Blaivas (13), la sintomatología miccional de los pacientes se dividió en tres categorías o tipos de síntomas:

- \* Síntomas irritativos.
- \* Síntomas obstructivos.
- \* Síntomas mixtos.

La principal característica de las molestias irritativas fue el pobre control miccional en forma de polaquiuria, urgencia miccional, nicturia, disuria o incontinencia irritativa o de stress.

Las molestias obstructivas incluyen micción entrecortada, dificultad en su inicio, descenso del calibre y fuerza del chorro miccional, retención urinaria y goteo miccional tras el vaciado.

Los pacientes con clínica miccional mixta presentaban una combinación de las anteriores.

También existió un grupo para pacientes asintomáticos.

7.- Tipos de detrusor: La respuesta de la musculatura vesical al llenado cistomanométrico clasificó a los detrusores en normales, hiperrefléticos e hiporrefléticos.

8.- Comportamiento esfinteriano: Mediante perfil de presiones uretrales y electromiografía perineal se encontraron tres tipos de esfínteres:

- \* Normales.
- \* Hipertónicos.
- \* Disinérgicos.

9.- Tratamiento primario aplicado:

- \* Colinérgicos.
- \* Anticolinérgicos.
- \* Alfa bloqueantes.
- \* Esfinterotomía endoscópica.
- \* Sonda uretral permanente.
- \* Sin tratamiento aplicado.

10.- Resultados al tratamiento:

- \* Bueno: cuando desaparecieron las molestias.
- \* Regular: mejoraron algunos síntomas.
- \* Malo: cuando no respondieron o presentaban intolerancia al tratamiento aplicado.

4.2.- DESCRIPCION DE LOS APARATOS UTILIZADOS.

- Cistomanómetro Urolab 1154 con cuatro cápsulas de presión de agua y una cápsula de presión para cistomanometría con gas.
- Perfilómetro con bomba de infusión y un tractor de catéter.
- Un flujómetro.
- Un electromiógrafo.

Ultimamente se viene utilizando un sistema URO-GYN con sensores de microchip.

#### 4.3.- TECNICA Y FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO URODINAMICO.

Para realizar una exploración urodinámica correcta es importante siempre utilizar la misma metodología, pues dependiendo del método utilizado así serán los resultados obtenidos.

La primera recomendación que hicimos a los pacientes con aceptable control miccional fue que debían acudir al gabinete de urodinámica sin haber orinado varias horas antes. Los portadores de sonda uretral, la retirarían la noche anterior al estudio.

##### 4.3.1.- FLUJOMETRIA.

Las pruebas urodinámicas se iniciaron con el estudio del flujo miccional o flujometría. Para ello, esperamos a que el paciente tuviera verdaderos deseos de orinar e incluso le dimos uno o dos vasos de agua para estimular la diuresis. Una vez dispuesto le hacíamos orinar en el flujómetro, finalizando esta prueba con la medición del residuo postmiccional.

Mediante la flujometría valoramos el volumen de fluido que pasa por la uretra en la unidad de tiempo, expresado en mililitros por segundo. Los fundamentos y finalidades de su realización se comentaron en la sección urodinámica de la parte introductoria del presente trabajo.

En nuestra unidad de trabajo utilizamos un uroflujómetro basado en la medición de los incrementos de peso por unidad de tiempo. Los incrementos de peso de la orina recogida es transformada en señal

eléctrica mediante un transductor, que instantaneamente la emite hacia un módulo lector del flujo que analiza los incrementos por unidad de tiempo, transcribiéndolo a la gráfica.

Teniendo en cuenta que muchos de los enfermos estudiados, bien por imposibilidad física o por inadaptación al ambiente en que se encontraban, no eran capaces de realizar una micción espontánea, los resultados obtenidos fueron escasos y a veces artefactados. Ello nos obligó a abandonar esta parte del estudio urodinámico, evitando con ello conclusiones poco fiables.

#### 4.3.2.- CISTOMANOMETRIA.

Siguiendo la sistemática del estudio urodinámico realizado en nuestro servicio, la siguiente exploración correspondió a la cistomanometría.

Antes de hacer ninguna manipulación, informamos al paciente del procedimiento que vamos a seguir. Mientras estamos llenando su vejiga con agua a través de un cateter, nos debe informar cuando aparezca la primera sensación de llenado vesical, el primer deseo de vaciar, cuando la sensación sea desesperada o no pueda tolerar la infusión. Asimismo no debe inhibir la micción cuando sienta la necesidad normal de vaciado.

El paciente debe estar relajado, no debe moverse ni hablar durante la exploración; todo ello intenta evitar la aparición de artefactos en la gráfica obtenida.

Después de medir el residuo postmiccional, tras la flujometría, y estando la vejiga vacía, colocamos al paciente en decúbito supino. Se introduce retrógradamente en vejiga un cateter-sonda de 10 Ch., a través del cual se inicia el llenado vesical con agua estéril, a un flujo constante, con la ayuda de una bomba de infusión; el débito predeterminado oscila entre 30 y 50 ml/min.

Durante la primera parte de la prueba se estudia fundamentalmente la fase de llenado vesical, registrando las variaciones de presión intravesical respecto al volumen infundido. Un sistema de transductor-amplificación convierte el fenómeno mecánico de presión en señal eléctrica análoga, la cual se registra en un polígrafo en forma de gráfica de presión/volumen.

En la fase de llenado nuestro principal objetivo fue comprobar la actividad detrusoriana al incremento de volumen. Se catalogó como normal aquel detrusor sin actividad contractil involuntaria durante la fase de llenado; se tradujo en una curva de presión/volumen con presiones intravesicales normales, casi constantes, hasta cerca de la máxima capacidad vesical gracias a la adaptabilidad, compliance o tono vesical.

La existencia de actividad contractil involuntaria, que el paciente no puede inhibir, cuando ello se le ordena, durante el llenado cistomanométrico caracterizó a los detrusores o vejigas inestables o hiperrefléxicas (68,69). El incremento de presión intravesical secundario a contracciones detrusorianas inestables debieron ser cuidadosamente diferenciadas de los producidos por

aumentos de presión abdominal transmitidos a vejiga.

Esta diferenciación resultaría fácil si hubiésemos registrado simultáneamente la presión abdominal intrarrectal, circunstancia no concurrente en nuestro caso. Ello obligó a una exhaustiva observación clínica durante la exploración para detectar cualquier incremento de presión intravesical secundaria a presión intraabdominal por movimiento, tos, espasmos, fonación, etc., anotándose todo sobre la gráfica en ejecución.

En condiciones fisiológicas, completada la capacidad vesical se produce activación de las contracciones detrusorianas necesarias para el vaciamiento vesical. La disminución o ausencia de contracciones detrusorianas a altos volúmenes de llenado, caracterizó a las vejigas hipoactivas, hiporrefléxicas o arrefléxicas.

Hay un porcentaje elevado de enfermos normales, 40% de mujeres y 95% de hombres, que por inhibición psíquica no presentan contracciones detrusorianas durante la realización de la cistomanometría (93,94); por ello, antes de pensar que estamos ante un detrusor arrefléxico, alcanzados los 300 ml. de infusión, instamos al paciente para que realice una micción voluntaria o intentamos desencadenarla mediante maniobras que incrementen la presión abdominal o aconsejándole que se relaje para romper el bloqueo psíquico a que pudiera estar sometido. Todo ello queda anotado en la gráfica.

Finalmente, durante la cistomanometría, estudiamos la capacidad del enfermo para interrumpir voluntariamente la micción comprobando con ello la integridad o no de las vías neurológicas implicadas en este acto, principalmente la córtico-espinal y el loop IV (51,61). La orden

de inhibición la realizamos ante cualquier evidencia de contracción detrusoriana, tanto durante la fase de llenado como en la fase miccional.

#### 4.3.3.- ELECTROMIOGRAFIA PERINEAL.

La necesidad de conocer la coordinación entre la actividad detrusoriana y esfinteriana justificó la realización simultánea de cistomanometría y electromiografía esfinteriana.

Gracias al paralelismo existente entre las actividades bioeléctricas generadas por los esfínteres estriado periuretral y anal, además de compartir la misma inervación por ramas terminales pudendas (83,84), en nuestros enfermos se realizó la electromiografía mediante agujas-electrodos insertadas percutáneamente en las fibras del esfínter anal externo.

Las bases fisiológicas de los estudios electromiográficos fueron brevemente expuestas en la introducción de esta tesis doctoral.

En condiciones fisiológicas, la fase miccional coincide con un cese de actividad del esfínter periuretral, traducíendose en un silencio electromiográfico.

Como esfínteres disinérgicos se clasificaron aquellos que durante la fase miccional (incremento de la presión intravesical) no presentaban el habitual silencio electromiográfico sino una contracción involuntaria, pero con comportamiento normal antes (sin actividad bioeléctrica con vejiga vacía) y durante el llenado vesical (aumento de su actividad electromiográfica).

La otra anomalía esfinteriana registrada en nuestros pacientes fue el llamado por Blaivas (92) "esfínter no relajado" o esfínter hipertónico. Como su nombre indica, se trata de un esfínter permanentemente contraído de forma involuntaria, que traduce una actividad electromiográfica incrementada en ambas fases miccionales incluso cuando la vejiga permanece vacía.

#### 4.3.4.- PERFIL DE PRESIÓN URETRAL.

Normalmente, al estudio cistomanométrico le continúa el del perfil uretral.

En nuestra unidad tenemos el equipo UROLAB que dispone de una bomba de infusión a flujo constante, montada en paralelo con un sistema de tracción a velocidad también constante.

El fluido de infusión es agua destilada a 6,5 ml./minuto y la velocidad de tracción de la sonda es 0,5 mm./minuto.

Utilizamos un catéter uretral 8-10 Fr., con uno o varios orificios laterales en el mismo plano y a unos 5 cm. de su extremo distal; extremo distal que cerramos.

En los nuevos equipos URO-GYN, la sonda-catéter sustituye los orificios anteriores por unidades de microships como elementos receptores de los cambios de presión uretral, no necesitando líquido de perfusión alguno.

Tras montar todo el aparataje de infusión, antes de introducir el cateter en uretra, se regula la aguja inscriptora, para lo cual colocamos los orificios laterales del cateter a la altura de la sínfisis púbica, considerando la presión obtenida como cero.

El cateter es introducido por el extremo de la uretra hasta que los orificios laterales quedan dentro de la vejiga, la cual está vacia. El extremo proximal del cateter , por el que estamos introduciendo el líquido de infusión, va unido a un sistema de registro de presiones.

Como se comentó anteriormente, el cateter es extraido lentamente de la uretra obteniéndose un registro continuo de las presiones de los distintos puntos de la uretra. En definitiva, nos permite una valoración cuantitativa y localización anatómica de los puntos de mayor resistencia uretral. La exploración finaliza cuando se hace aparente el goteo de líquido infundido por meato uretral externo.

El mecanismo uretral de cierre obtenido en nuestros enfermos fué de dos tipos: normal e hiperactivo.

El normal se caracteriza por un cierre efectivo durante la fase de llenado vesical, incluso en presencia de un aumento de la presión abdominal pero vencido por una hiperactividad del detrusor.

Durante la micción, la presión decrece y permite el flujo urinario.

El mecanismo normal de cierre es capaz de interrumpir voluntariamente la micción.

El mecanismo de cierre uretral hiperactivo se caracteriza por una contracción involuntaria durante la contracción de detrusor (disinergia vésico-esfinteriana) o fallo en su relajación durante la micción (hipertonía esfinteriana).

En ambos casos, la hiperactividad uretral se localizó, por electromiografía o perfil uretral de presiones, a nivel del esfínter estriado periuretral.

No se encontró en nuestro estudio ningún caso de cierre uretral incompetente que condicionase escapes de la orina por esfuerzos o por contracciones indeseable del detrusor.

#### 4.4.- CALCULO ESTADISTICO.

Se ha aplicado el paquete estadístico "Microsta" en un ordenador Inves PC.

En casos de proporciones hemos utilizado el test del Chi-cuadrado.

Las gráficas del presente trabajo, así como las pertenecientes a la lectura del mismo se realizaron aplicando el programa "Harvard Graphic".

## **5.-RESULTADOS**

### 5.1.- PREAMBULO.

La descripción de resultados obtenidos se recogen en cuatro apartados: en el primero se exponen los principales datos de la enfermedad neurológica, siguiendo con un estudio pormenorizado de la clínica miccional aquejada por los pacientes, enumeración de las características urodinámicas encontradas y finalmente se analiza el resultado del tratamiento utilizado.

La muestra estudiada incluyen 30 hombres y 28 mujeres de edades comprendidas entre 22 y 70 años con una media de 43 (figura nº 24)

### 5.2.- ASPECTOS NEUROLOGICOS.

La historia de la enfermedad neurológica abarcó desde 2 meses a 36 años, con una media de 8 años.

Por grupos, el 51,7% de enfermos padecían la enfermedad al menos durante 5 años; si se amplía el intervalo a 10 años, el porcentaje respecto al total, fue del 72,4% (tabla nº 5).

---

TABLA Nº 5  
ESCLEROSIS MULTIPLE - DURACION DE LA ENFERMEDAD

* Hasta 5 años.....	30	(51,72%)
* De 6 a 10 años.....	12	(20,68%)
* De 11 a 15 años.....	5	( 8,6 %)
* Más de 15 años.....	11	(18,96%)

---

Al estudiar los grados de afectación de los enfermos se encontraron los siguientes resultados (figura nº 25):

Grado I: 20 pacientes (34,5%). Estos enfermos presentaban una cuantificación de lesiones piramidales y/o cerebelosas igual o inferior a 2.

Grado II: 38 pacientes (65,5%) en los que dichas lesiones se cuantificaron con mas de 3 puntos.

Topográficamente, la lesión de haces córticoespinales fue superior a la cerebelosa con el 44,8% de enfermos. La afección cerebelosa dominó en 20 de ellos (34,5%); el resto de enfermos, 20,7%, presentaron el mismo grado de lesión en ambas estructuras nerviosas (figura nº 26).

El 55,19% de enfermos presentaron clínica neurológica por brotes; las otras dos formas clínicas presentaron unos porcentajes mas parecidos entre si: 24,13% para las progresivas y 20,68% para la evolución mixta.

Las formas mixtas y progresivas presentaron mayoritariamente lesiones neurológicas grado II (tabla nº 6).

TABLA Nº 6

---

ESCLEROSIS MULTIPLE - GRADOS DE AFECTACION NEUROLOGICA

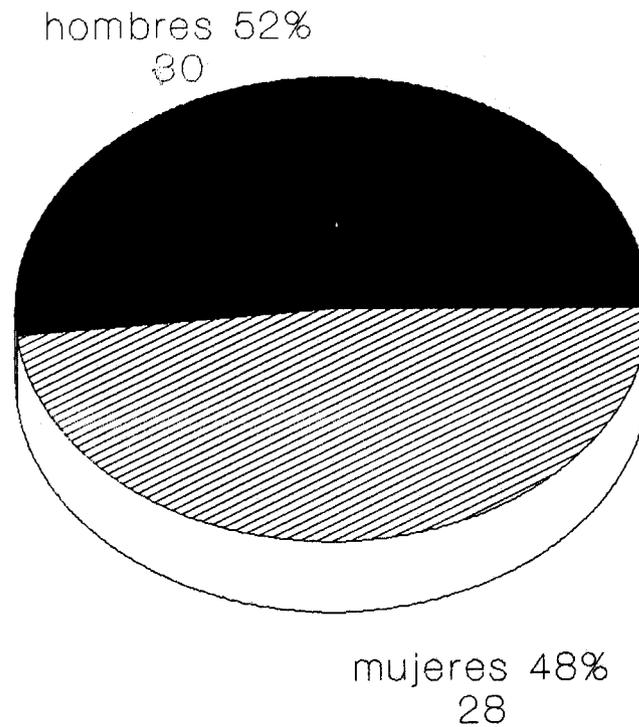
	Grado I	Grado II
Brotos	15 (46,9%)	17 (53,1%)
Progresiva	1 ( 7,1%)	13 (92,9%)
Mixta	4 (33,3%)	8 (66,6%)

---

Al correlacionar la forma evolutiva de la esclerosis múltiple con el grado de afectación neurológica de nuestros enfermos, se encontraron diferencias significativas entre ambos ( $p < 0,05$ ).

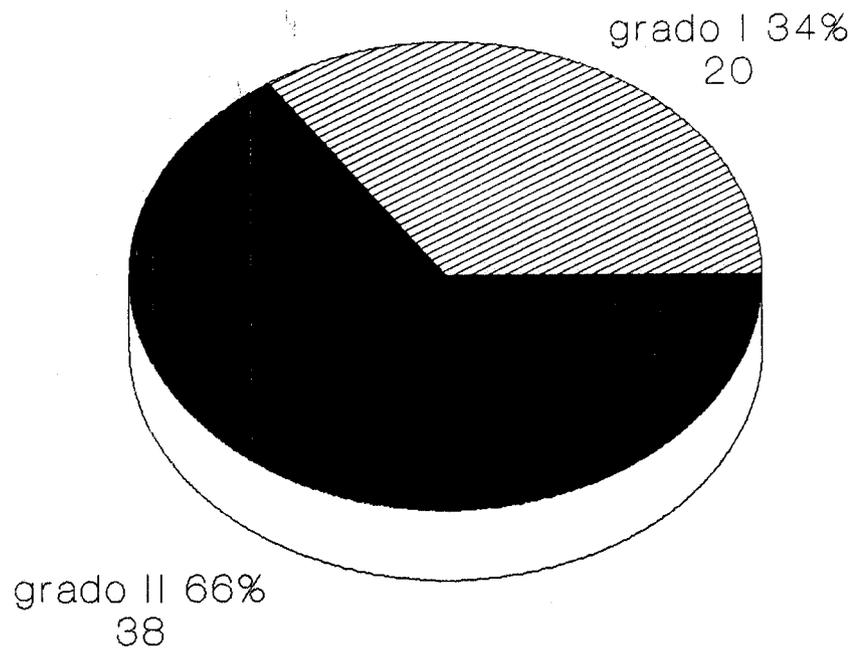
# ESCLEROSIS MULTIPLE

## PACIENTES ESTUDIADOS



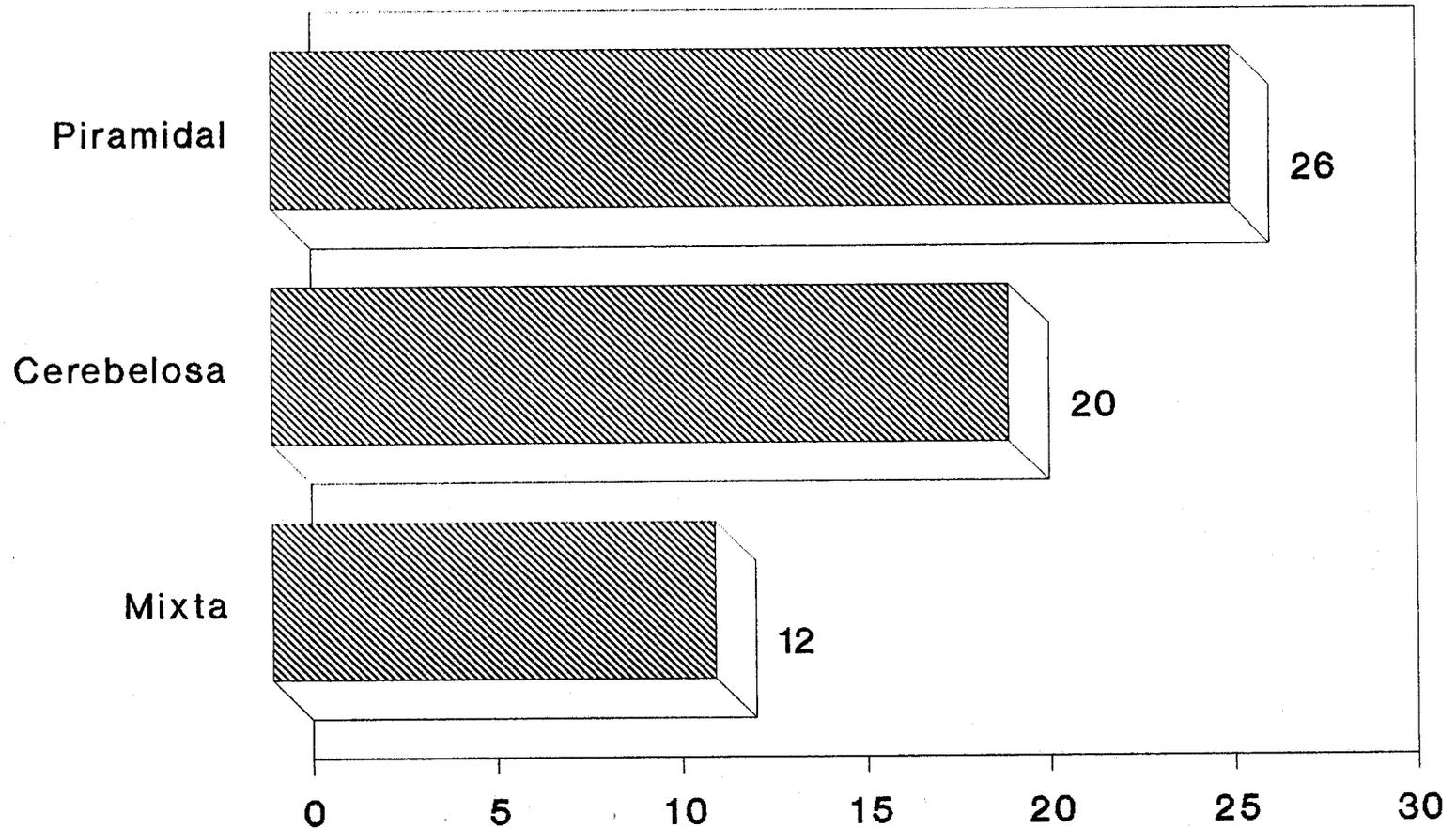
# ESCLEROSIS MULTIPLE

## GRADOS DE AFECTACION NEUROLOGICA



# ESCLEROSIS MULTIPLE

## LESION NEUROLOGICA PRINCIPAL



115

FIGURA nº : 26

### 5.3.- CLINICA MICCIONAL.

En nuestro estudio, 53 de los 58 pacientes presentaron sintomatología miccional (91,3%); 5 fueron asintomáticos (8,7%).

Clínicamente, 27 pacientes (47,5%) aquejaban síntomas irritativos o pobre control miccional (urgencia miccional, frecuencia urinaria, incontinencia de urgencia...), 12 (20,7%) referían molestias etiquetadas como obstructivas (duda, vacilación, disminución del chorro miccional, goteo postevacuación...) y 14 (24,1%) presentaron ambos (irritativos y obstructivos) (figura nº 27).

Las molestias irritativas aparecieron en el 50,9% del total de enfermos sintomáticos.

La edad media para los pacientes sintomáticos fue significativamente más alta que para los asintomáticos (44 frente a 40 años). Asimismo, la duración media de la esclerosis múltiple fue muy superior en pacientes con síntomas urinarios (8 frente a 3 años).

En relación al sexo las molestias irritativas fueron las más frecuentes en ambos. El dato más significativo es la relación de asintomáticos cuatro veces mayor en mujeres que en hombres (figura nº 28).

Los resultados obtenidos al confrontar la clínica miccional de los enfermos con los años de evolución de su enfermedad primaria se esquematizan en la figura nº 29, mientras que sus valores absolutos se reflejan en la tabla nº 7.

—TABLA Nº 7—  
EVOLUCION DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE-CLINICA MICCIONAL

	Irritativa	Obstruccioniva	Mixta	Sin clínica
Hasta 5 años	10(33,3%)	7(23,3%)	8(26,7%)	5(16,6%)
6 a 10 años	10(83,3%)	1( 8,3%)	1( 8,3%)	0
11 a 15 años	2(40 %)	1(20 %)	2(40 %)	0
Más de 15 años	5(45,4%)	3(27,3%)	3(27,3%)	0

Excepto en pacientes con 11 a 15 años de enfermedad, en quienes las molestias irritativas y mixtas presentaron los mismos porcentajes, la clínica irritativa fue la mas frecuente en todos los grupos, sobretodo en aquellos con 6 a 10 años de evolución (83,3%).

Todos los asintomáticos pertenecian al grupo de pacientes con menor tiempo de enfermedad.

Estadísticamente, al correlacionar la duración de la enfermedad primaria con los síntomas aquejados por nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas entre ambos ( $p > 0,05$ ).

Al confrontar el tipo de esclerosis múltiple con la sintomatología miccional de los enfermos, destacó el predominio de molestias irritativas en la mitad de pacientes con evolución neurológica por brotes y progresiva. En las esclerosis múltiples mixtas fueron los trastornos miccionales irritativos y mixtos los mas destacados con el 33,3% cada uno. El mayor porcentaje de asintomáticos

se presentó en pacientes con enfermedad neurológica mixta (16,6%) seguidos por los de evolución por brotes (9,3%); todos los pacientes con clínica progresiva aquejaron trastornos miccionales (tabla nº 8).

TABLA Nº 8

---

FORMAS CLINICAS DE ESCLEROSIS MULTIPLE-SINTOMATOLOGIA MICCIONAL

	Irritativa	Obstructiva	Mixta	Asintomáticos
Brotos	16(50%)	6(18,8%)	7(21,8%)	3(9,3%)
Progresiva	7(50%)	4(28,6%)	3(21,4%)	0
Mixta	4(33,3%)	2(16,6%)	4(33,3%)	2(16,7%)

---

No encontramos diferencias significativas entre las formas evolutivas de la esclerosis en placas y la sintomatología miccional de los enfermos estudiados ( $p > 0,05$ ).

El análisis de la clínica miccional en relación a la afección neurológica piramidal y/o cerebelosa es ilustrado en la tabla nº 9. En ella se aprecia que 6 de los 12 enfermos con problemas obstructivos presentaron mayor grado de afectación cerebelosa que piramidal, en cambio los mayores porcentajes de enfermos con sintomatología mixta e irritativa eran portadores de lesiones neurológicas predominantemente piramidales.

En la muestra estudiada, los 5 enfermos asintomáticos se correlacionaron con grados similares de lesión cerebelosa y piramidal en un 40% de casos; idéntico porcentaje de enfermos presentaban mayor afección cerebelosa, mientras que la lesión predominantemente córticoespinal se presentó en un único paciente asintomático (figura nº 30).

TABLA Nº 9  
LESION NEUROLOGICA DOMINANTE - CLINICA MICCIONAL

	Piramidal	Cerebelosa	Similar
Irritativa	13(48,1%)	9(33,3%)	5(18,5%)
Obstruktiva	4(33,3%)	6(50%)	2( 7,4%)
Mixta	8(57,1%)	3(21,4%)	3(21,4%)
Sin clínica	1(20%)	2(40%)	2(40%)

A pesar de los resultados obtenidos, no es posible asegurar una clara relación entre la presencia de un determinada lesión neurológica y los trastornos miccionales de nuestros pacientes ( $p > 0,05$ ).

Cuando la clínica urinaria se comparó con los grados I y II de afectación neurológica (figura nº 31) , encontramos molestias irritativas en mas de la mitad de enfermos pertenecientes al grado II (52,6%); la clínica mixta, con el 26,3%, fue la siguiente. En pacientes con menor afección neurológica (grado I) se presentaron porcentajes mas equilibrados dominando, igualmente, la sintomatología irritativa sobre la obstruktiva y mixta.

El porcentaje de asintomáticos en afecciones de grado I fue ocho veces superior al encontrado cuando las lesiones fueron catalogadas como de grado II (tabla nº 10).

---

TABLA Nº 10  
GRADOS DE AFECTACION NEUROLOGICA - CLINICA MICCIONAL

---

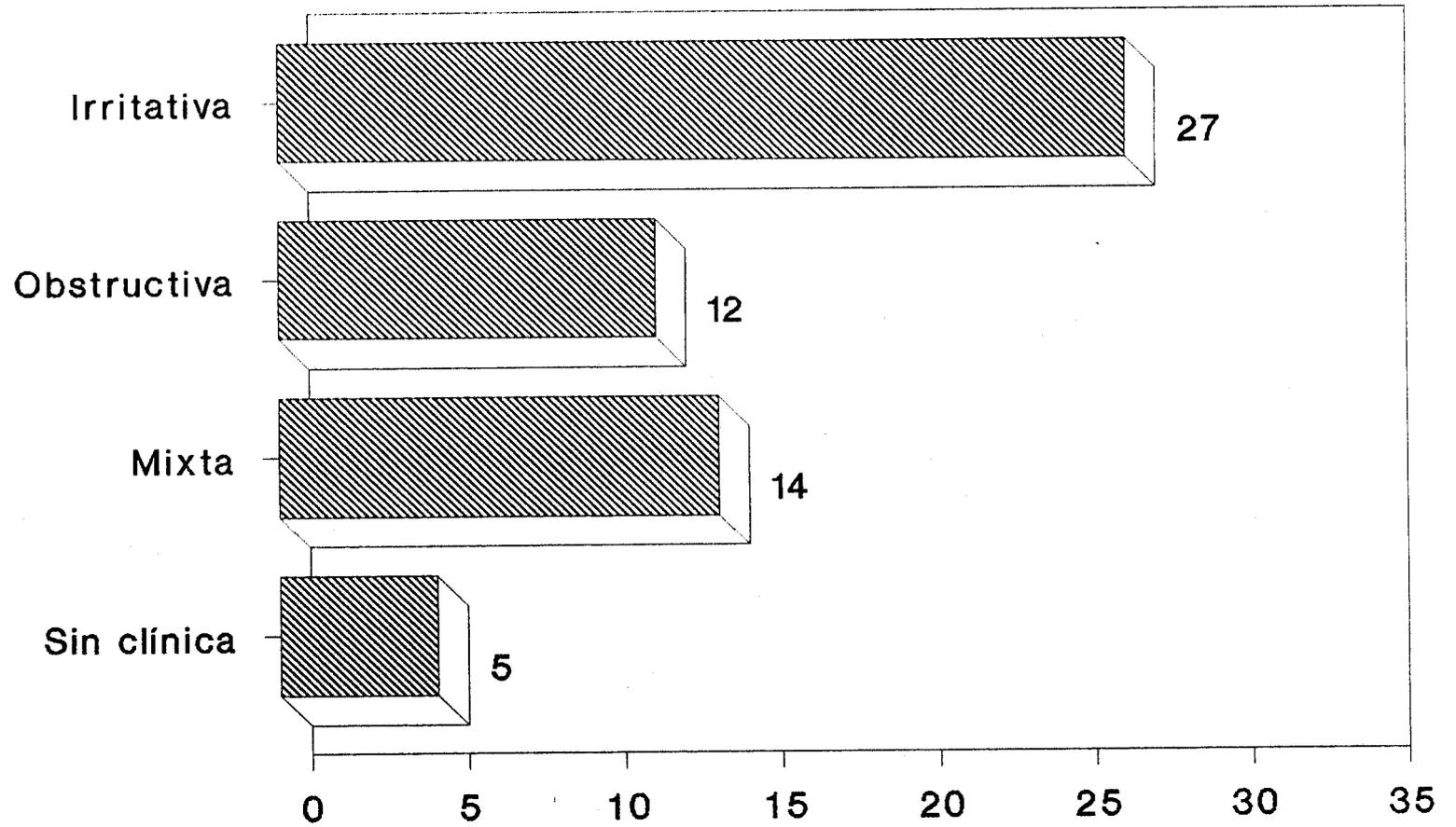
	Grado I(20)	Grado II(38)
Irritativa	7(35%)	20(52,6%)
Obstructiva	5(25%)	7(18,4%)
Mixta	4(20%)	10(26,3%)
Sin clínica	4(20%)	1( 2,6%)

---

Al aplicar la prueba del Chi-cuadrado en esta distribución, la clínica miccional no se correlacionó estadísticamente con el grado de afectación neurológica, aunque existió cierta tendencia a la misma ( $p > 0,05$ ).

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## SINTOMATOLOGIA MICCIONAL

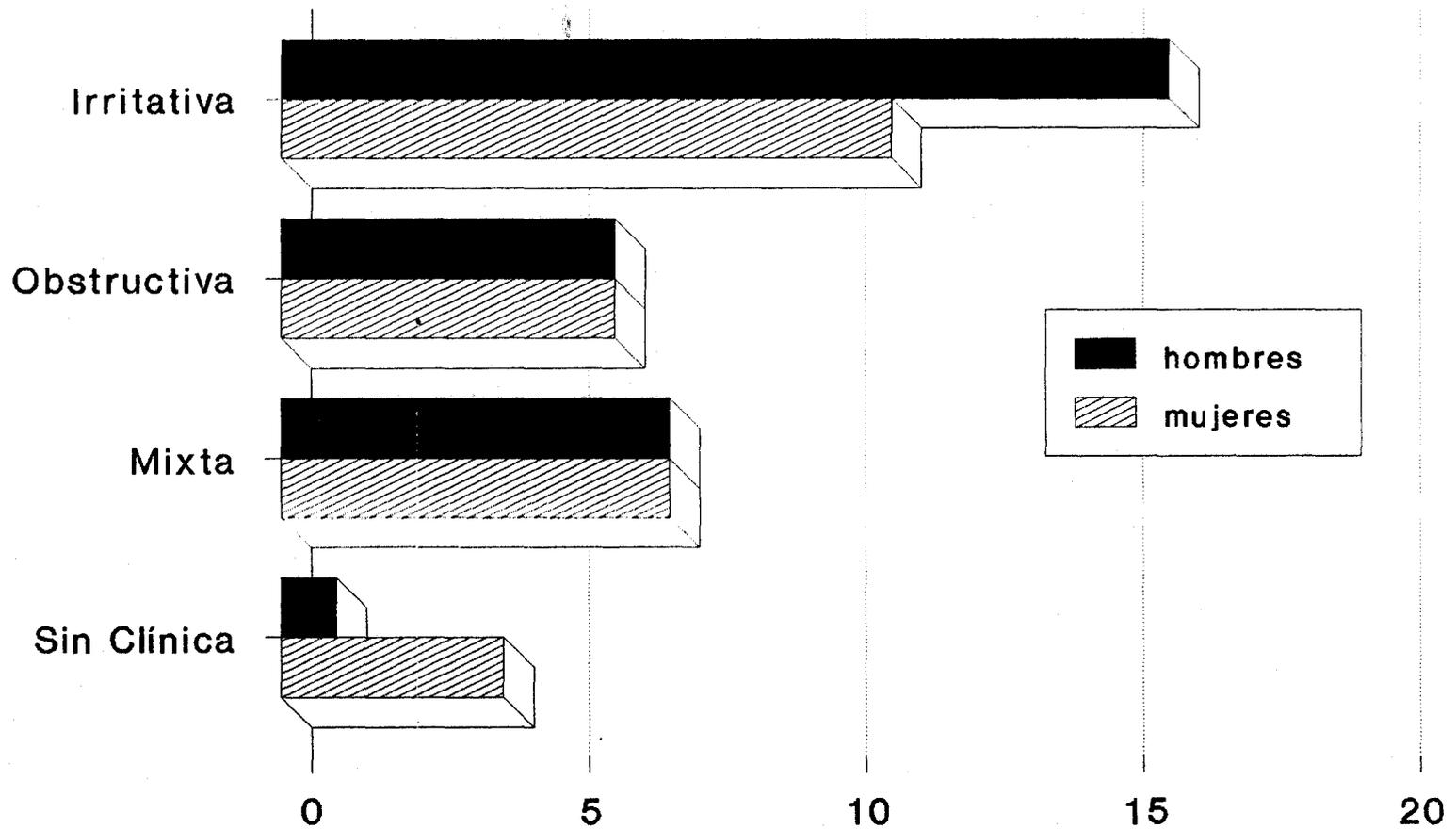


121

FIGURA nº: 27

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## SEXO - CLINICA MICCIONAL



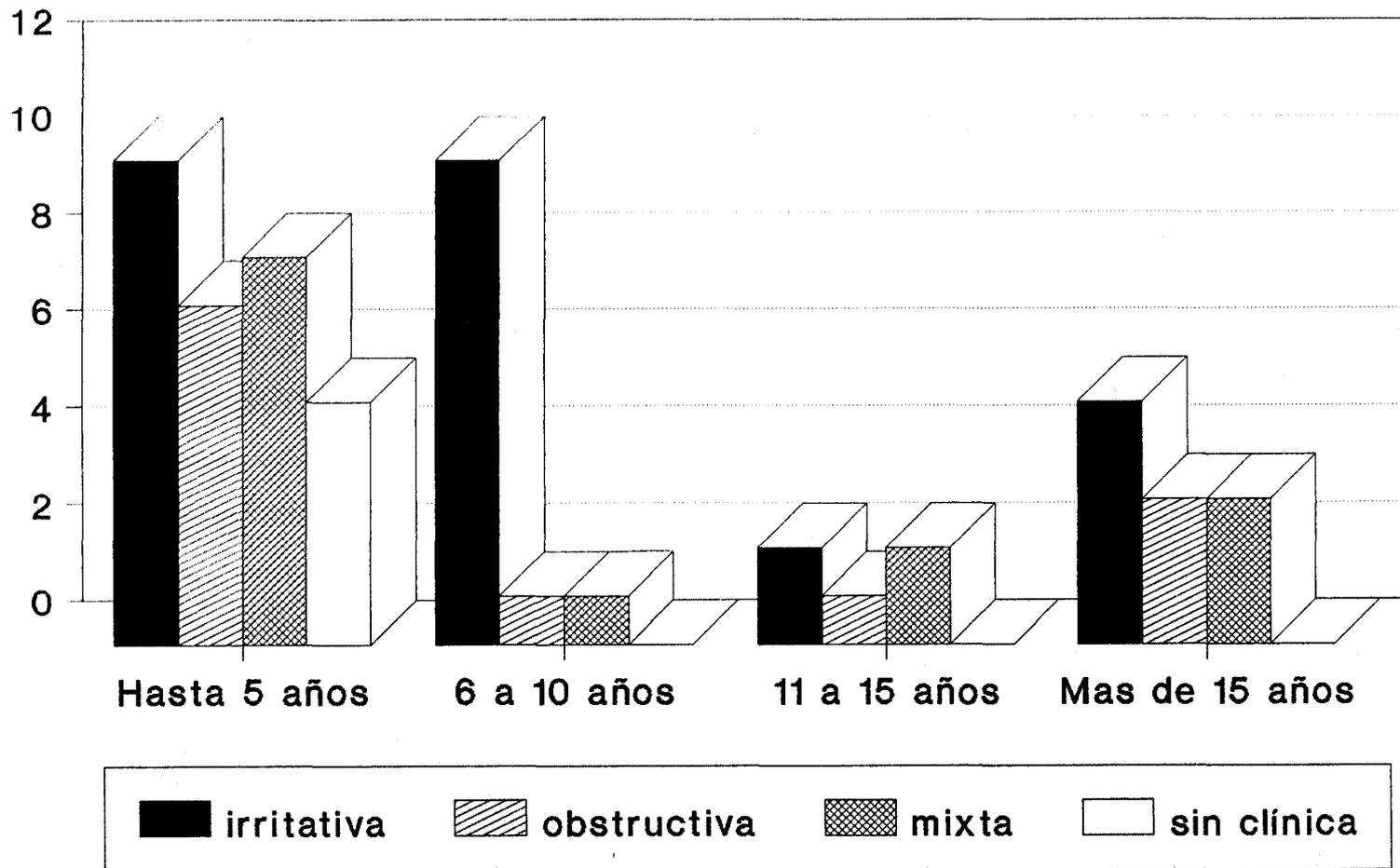
122

FIGURA nº: 28



# ESCLEROSIS MULTIPLE

## AÑOS DE ENFERMEDAD-CLINICA MICCIONAL

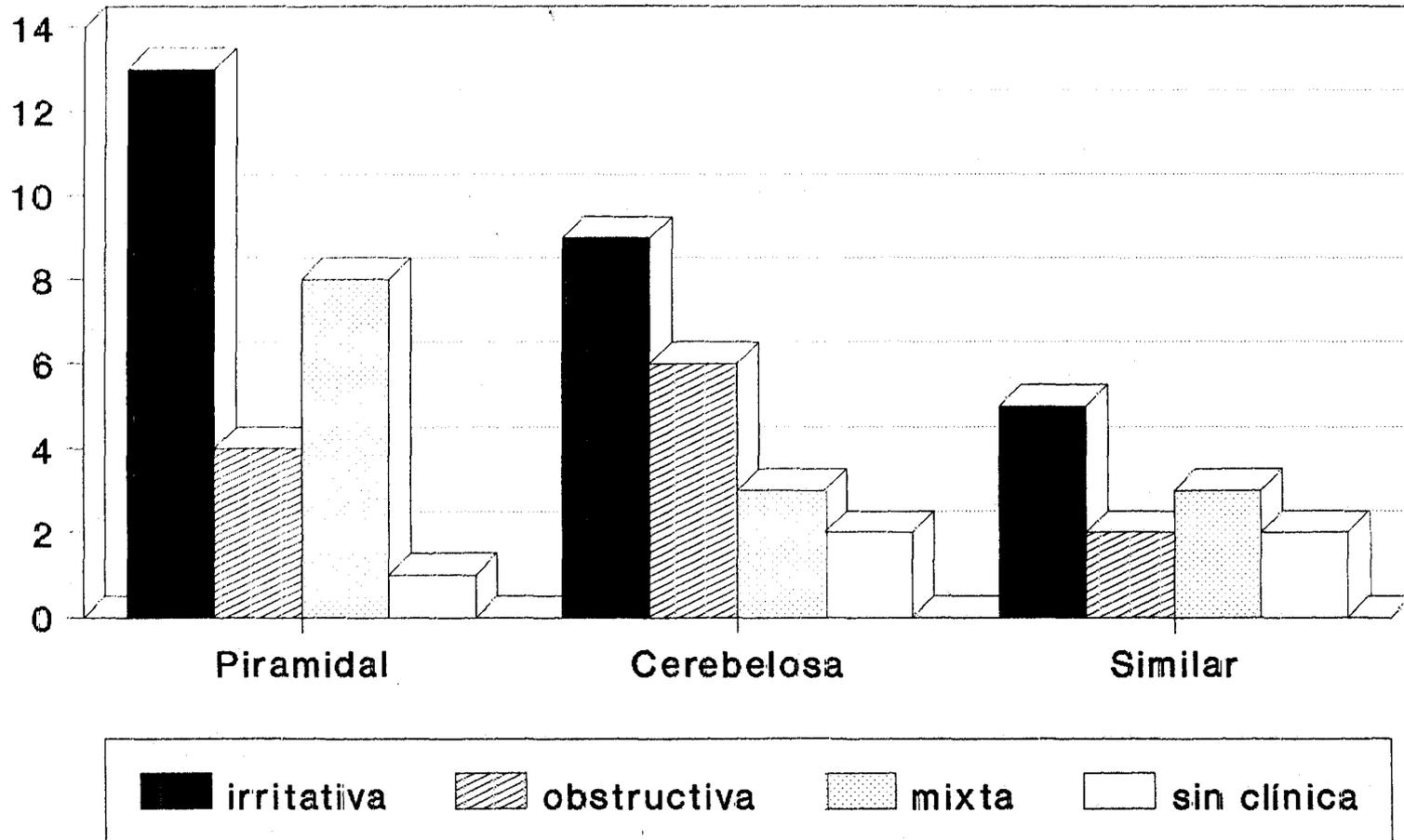


123

FIGURA nº: 29

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## LESION NEUROLOGICA-CLINICA MICCIONAL



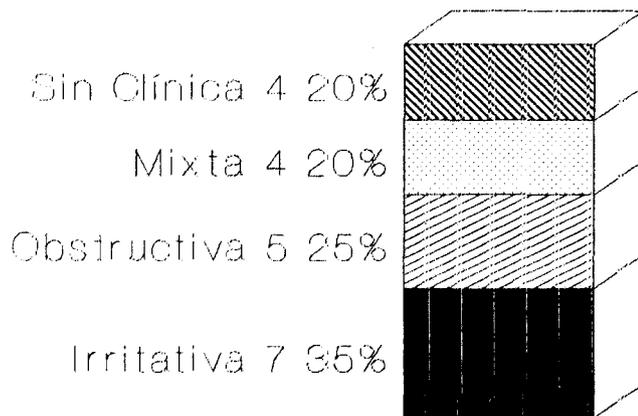
124

FIGURA nº 30

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## AFECTACION NEUROLOGICA-CLINICA MICCIONAL

425



grado I



grado II

FIGURA n.º 31

#### 5.4.-ESTUDIOS URODINAMICOS.

Una vez completado el estudio urodinámico encontramos 6 pacientes con registros normales (10,3%) de los cuales 3 fueron asintomáticos, 2 presentaban clínica miccional mixta y 1 aquejaba molestias obstructivas.

El 48% de los estudios urodinámicos anormales asociaban defectos detrusorianos y esfinterianos; la cistomanometría patológica fue el único hallazgo urodinámico en 20 enfermos (38,5%) mientras que alteraciones esfinterianas aisladas aparecieron en 7 estudios (13,5%) (figura nº 32).

La mitad de detrusores hiperrefléxicos asociaron hipertonia esfinteriana, 7 (23,3%) se acompañaron de disinergia vésico-esfinteriana y los restantes 26,7% presentaban esfínteres normales.

Respecto a las vejigas hiporrefléxicas, mayoritariamente, asociaron esfínteres normales (73,4%). El 26,6% restante se repartieron equitativamente entre hipertonias y disinergias vésico-esfinterianas.

#### 5.4.1.- COMPORTAMIENTO VESICAL.

Mediante cistomanometria de llenado se valoró el comportamiento detrusoriano. Encontramos detrusores patológicos en 45 enfermos (77,6%) y 13 (22,4%) presentaban cistogramas normales (tabla nº 11).

---

TABLA Nº 11  
TIPOS DE DETRUSORES

---

Hiperrefléxicos.....	30 (51,7%)
Hiporrefléxicos.....	15 (25,9%)
Normales.....	13 (22,4%)

---

Los tipos de detrusores encontrados se reflejan en la figura nº 33).

El comportamiento hiperrefléxico duplicó al hiporrefléxico.

En relación al total de enfermos estudiados la hiperreflexia fue el hallazgo mas comunmente encontrado (51,7%), seguidos de las curvas hiporrefléxicas con el 25,9%.

Al confrontar los hallazgos cistomanométricos con la duración de la esclerosis múltiple (figura nº 34), los detrusores hiperrefléxicos dominaron en todos los grupos excepto en el formado por pacientes con 11 a 15 años de enfermedad, donde las curvas hiporrefléxicas, con el 60%, fueron las mas frecuentes.

En líneas generales se encontró un incremento progresivo de curvas hiperrefléxicas en relación a los años de enfermedad: 40% en los enfermos de hasta 5 años de evolución y 72,7% en los de más de 15 años. Las cistomanometrias normales fueron menos frecuentes a medida que se incrementaban los años de enfermedad (tabla nº 12).

— TABLA Nº 12 —  
EVOLUCION DE ESCLEROSIS MULTIPLE - TIPOS DE DETRUSOR

	Hiperrefléxico	Hiporrefléxico	Normal
Hasta 5 años	12 (40%)	8 (26,6%)	10(33,3%)
6 a 10 años	8 (66,6%)	2 (16,6%)	2(16,6%)
11 a 15 años	2 (40%)	3 (60%)	0
Más de 15 años	8 (72,7%)	2 (18,2%)	1 (9%)

En nuestra muestra no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los años de enfermedad neurológica y el comportamiento detrusor encontrado ( $p > 0,05$ ).

El comportamiento detrusoriano respecto a la evolución clínica de la enfermedad neurológica (tabla nº 13) reveló el predominio de hiperreflexia en 19 de los 32 pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple por brotes (59,4%), así como en el 50% de las progresivas. Asimismo un porcentaje importante de enfermos con evolución progresiva presentaron curvas hiporrefléxicas (42,8%).

En las formas mixtas la mitad de enfermos registraron cistogramas normales, cifra muy superior a los existentes en los otros grupos. El resto se distribuyeron entre hiperreflexias e hiporreflexias con el 33,3% y el 16,7%, respectivamente.

— TABLA Nº 13 —  
FORMAS CLINICAS DE ESCLEROSIS MULTIPLE - TIPOS DE DETRUSOR

	Hiperreflexia	Hiporreflexia	Normal
Brotos	19(59,4%)	7(21,9%)	6(18,7%)
Progresivas	7 (50%)	6(42,8%)	1 (7,2%)
Mixtas	4(33,3%)	2(16,7%)	6 (50%)

El análisis estadístico aplicado a la distribución anterior reveló una cierta interrelación entre los factores confrontados ( $p=0,06$ ).

La confrontación de los hallazgos cistomanométricos con la afectación piramidal y/o cerebelosa en cada paciente (tabla nº14) reveló el predominio de detrusores inestables en todos los grupos lesionales, en especial en pacientes con afectación piramidal. Los registros normales e hiporrefléxicos presentaron unos porcentajes parecidos, excepto en lesiones piramidales donde los detrusores normales fueron ligeramente inferiores a los existentes en las otras dos series (figura nº 35).

TABLA Nº 14  
LESION NEUROLOGICA DOMINANTE - TIPOS DE DETRUSOR

	Hiperrefléxico	Hiporrefléxico	Normal
Piramidal	14(53,8%)	7(26,9%)	5(19,3%)
Cerebelosa	10(50 %)	5(25 %)	5(25 %)
Mixta	6(50 %)	3(25 %)	3(25 %)

La significación estadística entre lesión neurológica principal y detrusor registrado fué prácticamente nula entre nuestros enfermos ( $p > 0,05$ ).

La relación existente entre los tipos de detrusores y el grado de afectación neurológica del paciente se muestra en la tabla nº 15. En ella se puede apreciar que los detrusores patológicos pertenecieron mayoritariamente a pacientes con afección neurológica grado II, 66,6% para los hiperrefléxicos y 80% para hiporrefléxicos. Los cistogramas normales se repartieron equitativamente entre ambos grados lesionales con un ligero predominio del grado I (53,8%). Figura nº 36.

TABLA Nº 15  
GRADOS DE AFECTACION NEUROLOGICA - TIPOS DE DETRUSOR

	Grado I	Grado II
Hiperrefléxicos	10 (33,3%)	20 (66,6%)
Hiporrefléxicos	3 (20%)	12 (80%)
Normales	7 (53,8%)	6 (46,2%)

La aplicación del Chi-cuadrado no relacionó la afectación neurológica de los enfermos con el comportamiento de sus detrusores ( $p > 0,05$ ).

Se estudio asimismo la posible interacción entre síntomas miccionales y hallazgos cistométricos (figura nº 37). El 70% de detrusores hiperrefléxicos coincidieron con síntomas irritativos puros; dos únicos pacientes aquejaron molestias obstructivas y clínica miccional mixta en 6 enfermos. Los detrusores hiporrefléxicos presentaron un predominio de clínica obstructiva (46,7%) repartiéndose el resto entre síntomas mixtos, con el 26,7%, e irritativos con el 20%. Tabla nº 16.

TABLA Nº 16  
TIPOS DE DETRUSORES - CLÍNICA MICCIONAL

	Irritativa	Obstructiva	Mixta	Sin Clínica
Hiperrefléxico	21(70%)	2( 6,7%)	6(20%)	1( 3,3%)
Hiporrefléxico	3(20%)	7(46,7%)	4(26,7%)	1( 6,6%)
Normales	3(23%)	3(23%)	4(30,8%)	3(23,2%)

La relación entre clínica miccional y tipos de detrusores encontrada entre nuestros enfermos fué claramente demostrada al aplicar el test del Chi-cuadrado a los datos anteriores ( $p < 0,03$ ).

Para valorar la influencia de las anomalías detrusorianas sobre los síntomas miccionales, excluimos aquellos pacientes con algún otro defecto urodinámico. Entre las 8 hiperreflexias puras existentes, la sintomatología irritativa siguió dominando con el 75%, no apareciendo molestias catalogadas como obstructivas. Los cistogramas hiporrefléticos, en número de 12, presentaron una sintomatología más variada: las obstructivas, con el 41,7%, y las mixtas, con el 33%, fueron las más frecuentes. Dos enfermos aquejaron molestias irritativas. Un único paciente en cada grupo fue asintomático.

#### 5.4.2.- COMPORTAMIENTO ESFINTERIANO.

La valoración del comportamiento esfinteriano lo realizamos mediante el perfil de presiones uretrales (U.P.P) y el electromiograma del esfinter estriado periuretral.

Se registraron 26 esfínteres normales (44,8%); los 32 restantes se distribuyeron en 12 disinérgicos (20,7%) y 20 hipertónicos (34,5%). No se presentó otros tipos de esfínteres patológicos.

Los esfínteres hipertónicos representaron el 62,5% de los desórdenes esfinterianos.

Los resultados anteriores se detallan y esquematizan en la tabla nº 17 y figura nº 38.

---

TABLA Nº 17  
COMPORTAMIENTO ESFINTERIANO

Normales.....	26 (44,8%)
Patológicos.....	32 (55,2%)
*Disinérgicos..	12 (37,5%)
*Hipertónicos..	20 (62,5%)

---

La duración de la enfermedad neurológica se correlacionó con un menor porcentaje de disfunciones esfinterianas (tabla nº 18).

—TABLA Nº 18—

DURACION DE LA ENFERMEDAD - COMPORTAMIENTO ESFINTERIANO

	Disinérgico	Hipertónico	Normal
Hasta 5 años	4(13,3%)	12(40 %)	14(46,7%)
6 a 10 años	4(33,4%)	5(41,6%)	3(25 %)
11 a 15 años	1(20 %)	1(20 %)	3(60 %)
Más de 15 años	3(27,3%)	2(18,2%)	6(54,5%)

Los problemas esfinterianos fueron mas frecuentes en pacientes de hasta 10 años de enfermedad (25 de los 32 existentes).

Por grupos, los mayores porcentajes correspondieron a enfermos con 6-10 años de evolución (75%), en los que dominaban el comportamiento hipertónico sobre el disinérgico. Contrariamente, cuando la duración fue superior a 10 años, los disinérgicos fueron algo mas frecuentes que los hipertónicos (figura nº 39).

No podemos obtener datos concluyentes de la confrontación entre la duración de la enfermedad primaria y el comportamiento esfinteriano de nuestros pacientes ( $p > 0,05$ ).

Más de la mitad de esclerosis múltiple por brotes y progresivas presentaron estudios esfinterianos patológicos (tabla nº 19).

—TABLA Nº 19—

---

TIPOS DE ESFINTERES - EVOLUCION DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

	Normales	Disinérgicos	Hipertónicos
Brotos	13(40,6%)	6(18,8%)	13(40,6%)
Progresivas	5(35,7%)	5(35,7%)	4(28,6%)
Mixtas	8(66,7%)	1( 8,3%)	3(25 %)

---

En la evolución por brotes, el porcentaje de esfínteres hipertónicos duplicó a los disinérgicos, en cambio éstas dominaron en las formas progresivas. Ocho de los 12 pacientes con evolución neurológica mixta (66,7%) presentaron esfínteres normales.

Estadísticamente no se encontraron diferencias significativas entre la evolución clínica de la esclerosis múltiple y el estado esfinteriano de nuestros pacientes ( $p > 0,05$ ).

La correlación entre el grado de afección neurológica y el comportamiento esfinteriano (tabla nº 20) reveló un predominio de esfínteres patológicos en enfermos pertenecientes al grado I. La hipertonia, con el 50% del total, representó el hallazgo más frecuente.

Los enfermos con mayor afectación neurológica, grado II, registraron el mismo porcentaje de esfínteres normales y patológicos.

—TABLA Nº 20—  
GRADOS AFECCION NEUROLOGICA - TIPOS DE ESFINTERES

	Normal	Disinérgico	Hipertónico
Grado I	7(35%)	3(15 %)	10(50 %)
Grado II	19(50%)	9(23,7%)	10(26,3%)

En nuestro estudio no se demostraron diferencias significativas entre los grados I y II de afectación neurológica y los esfínteres presentados por los pacientes ( $p > 0,05$ ).

Los datos anteriores se esquematizan en la figura nº 40.

Al analizar las influencias del tipo de lesión neurológica, cerebelosa y/o piramidal, sobre el estado esfinteriano del paciente (figura nº 41) destacó el predominio de patología esfinteriana cuando la afección cerebelosa era la dominante (60%), asimismo en lesiones predominantemente piramidales la patología esfinteriana fue ligeramente superior a los estudios normales. En ambos grupos lesionales, las hipertónicas duplicaron a las disinérgias. Cuando la afección piramidal y cerebelosa presentaron la misma magnitud, los esfínteres de comportamiento normal se igualaron a los patológicos, mayoritariamente disenérgicos (tabla nº 21).

—TABLA Nº 21—  
LESION NEUROLOGICA - COMPORTAMIENTO ESFINTERIANO

	Normal	Disinérgico	Hipertónico
Piramidal	12(46,1%)	4(15,4%)	10(38,5%)
Cerebelosa	8(40 %)	4(20 %)	8(40 %)
Mixta	6(50 %)	4(33,3%)	2(16,7%)

Estadísticamente fué imposible extraer conclusiones significativas que relacionen la existencia de una determinada lesión neural con el comportamiento esfinteriano de nuestros pacientes ( $p > 0,05$ ).

Respecto a la clínica miccional presente en los enfermos con patología esfinteriana, es importante mencionar el hallazgo de sintomatología en todos ellos (tabla nº 22). Tanto en una como en otra anormalidad esfinteriana, los síntomas irritativos fueron los más frecuentes, 65% para las hipertonias y 50% para las disinergias. Mientras que en el comportamiento disinérgico la sintomatología miccional mixta ocupó el segundo lugar, en los hipertónicos fueron los problemas obstructivos (figura nº 42).

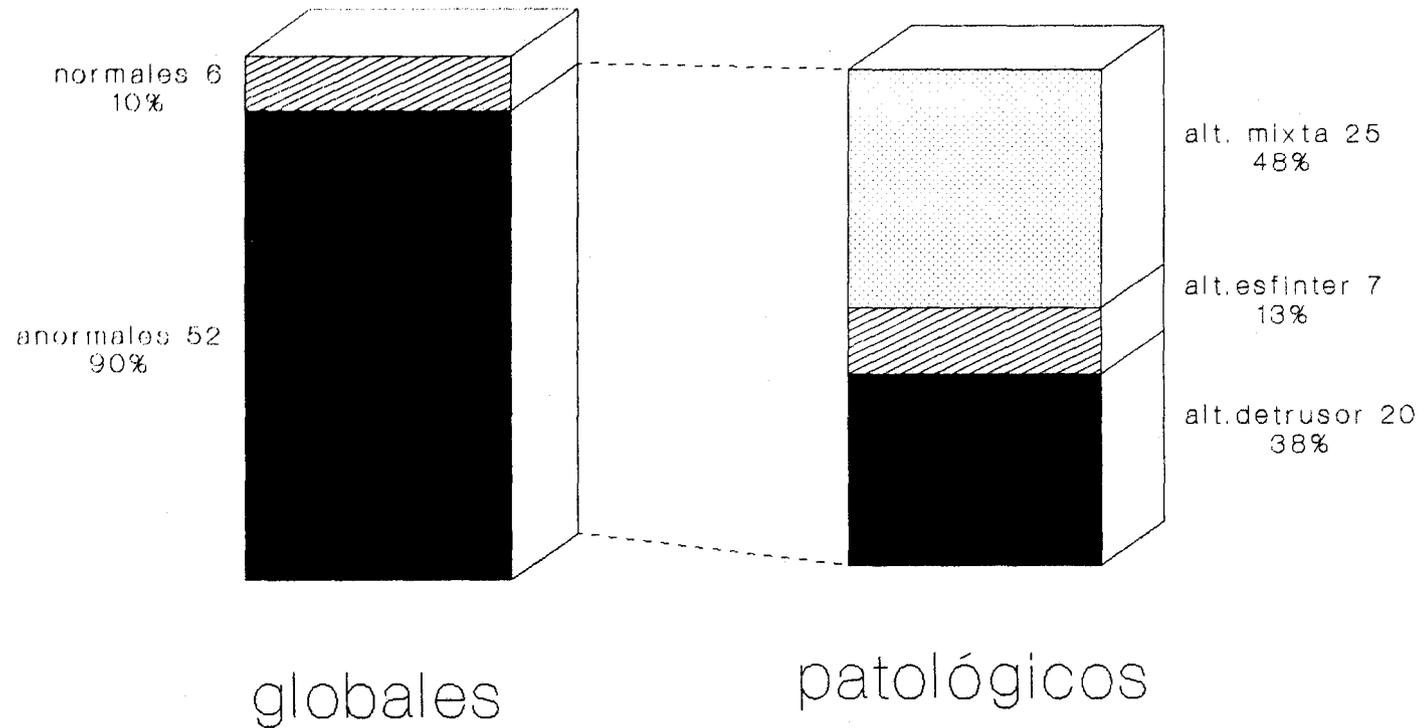
—TABLA Nº 22—  
COMPORTAMIENTO DE ESFINTERES - CLINICA MICCIONAL

	Normal	Disinergico	Hipertónico
Irritativa	8(30,7%)	6(50 %)	13(65 %)
Obstruktiva	6(23 %)	2(16,7%)	4(20 %)
Mixta	7(27 %)	4(33,3%)	3(15 %)
Sin clínica	5(19,3%)	0	0

Aunque no existieron diferencias significativas entre el comportamiento esfinteriano y la clínica miccional aquejada por los pacientes, se encontró un tendencia a la misma ( $p > 0,05$ ).

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## ESTUDIOS URODINAMICOS



139

FIGURA nº : 32

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## TIPOS DE DETRUSORES

140

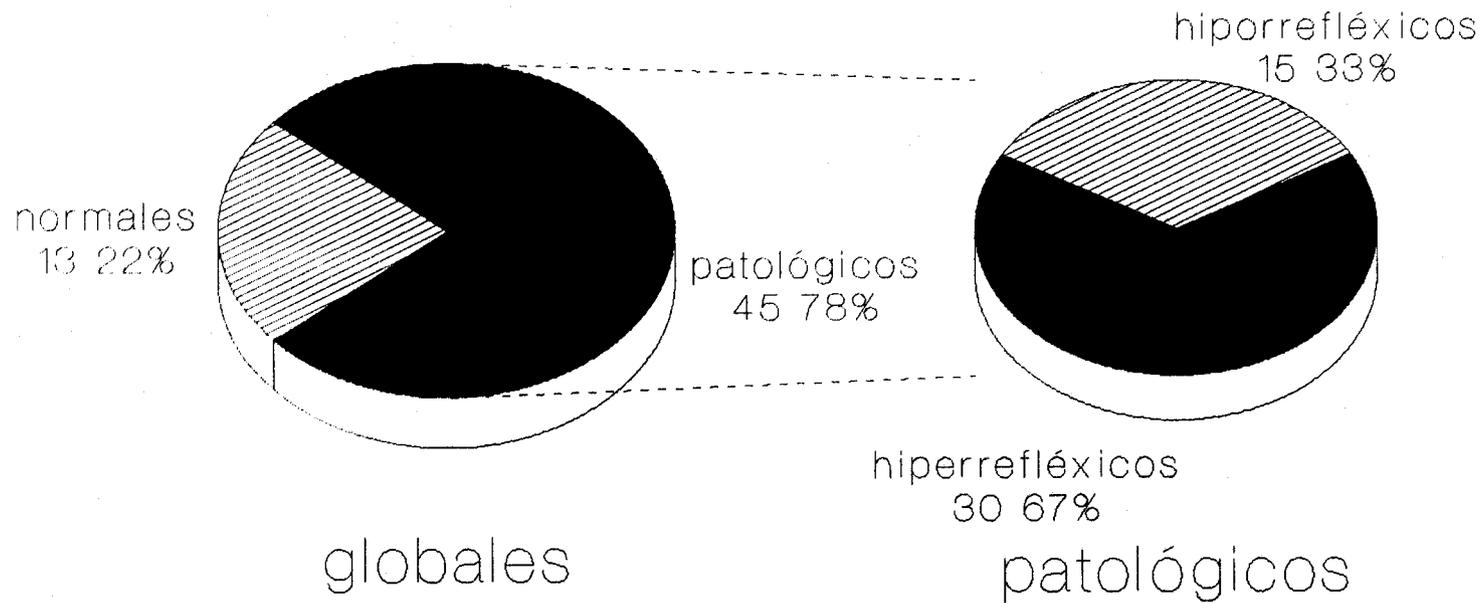


FIGURA nº : 33

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## AÑOS DE EVOLUCION-TIPOS DE DETRUSOR

141

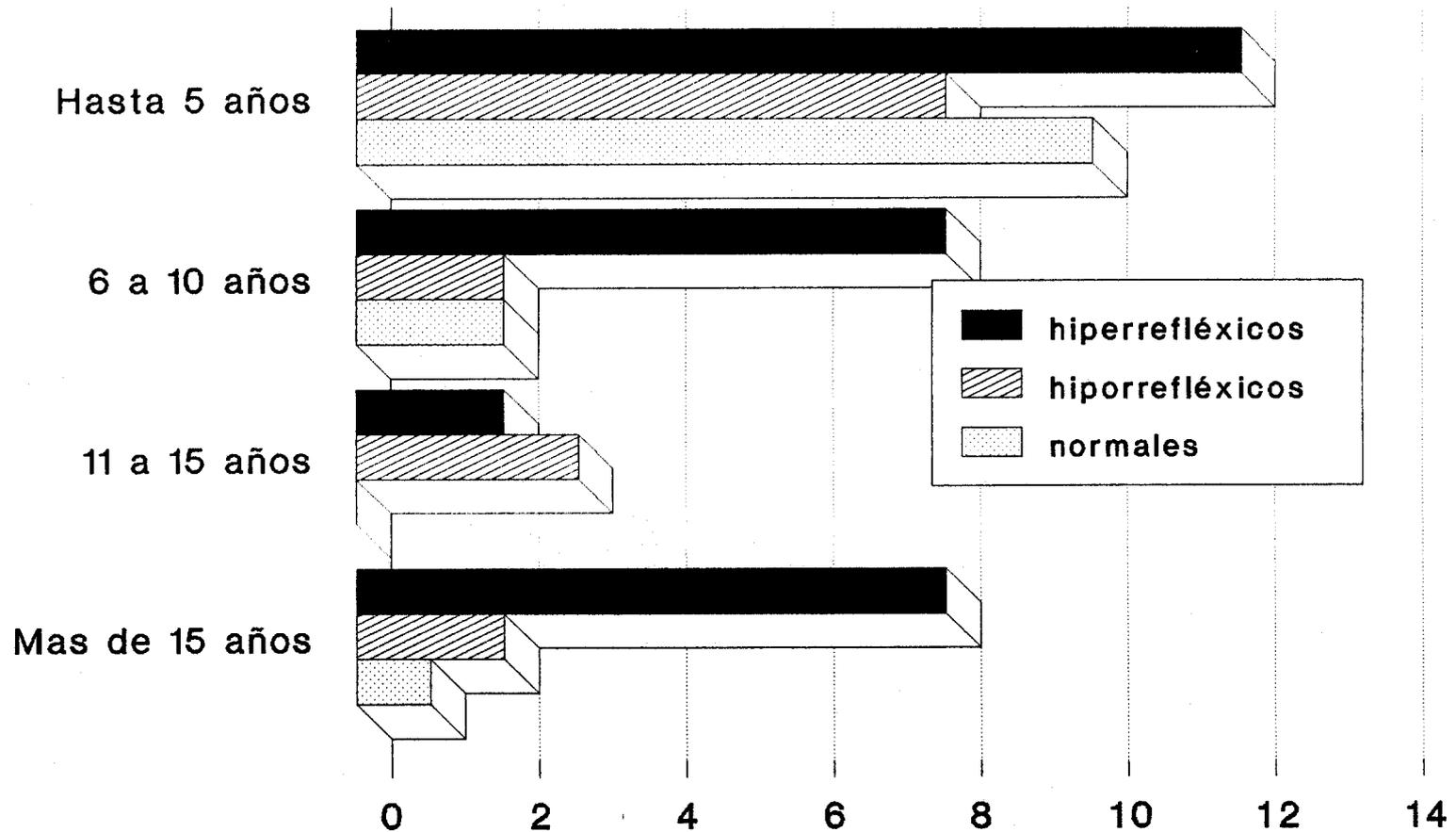
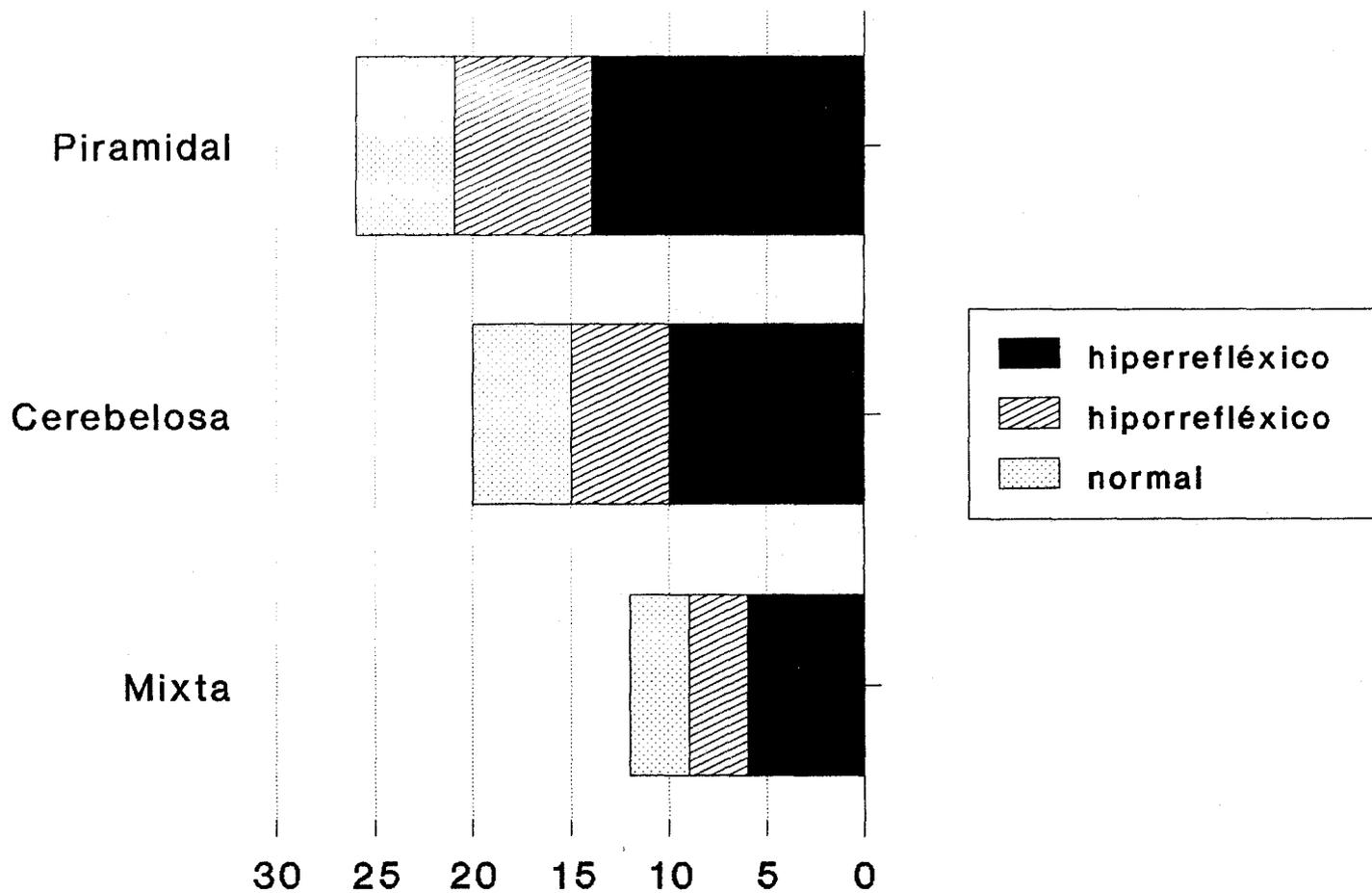


FIGURA nº: 34

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## LESION NEUROLOGICA - DETRUSOR



142

FIGURA nº: 35

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## GRADOS AFECCION NEUROLOGICA-DETRUSOR

143

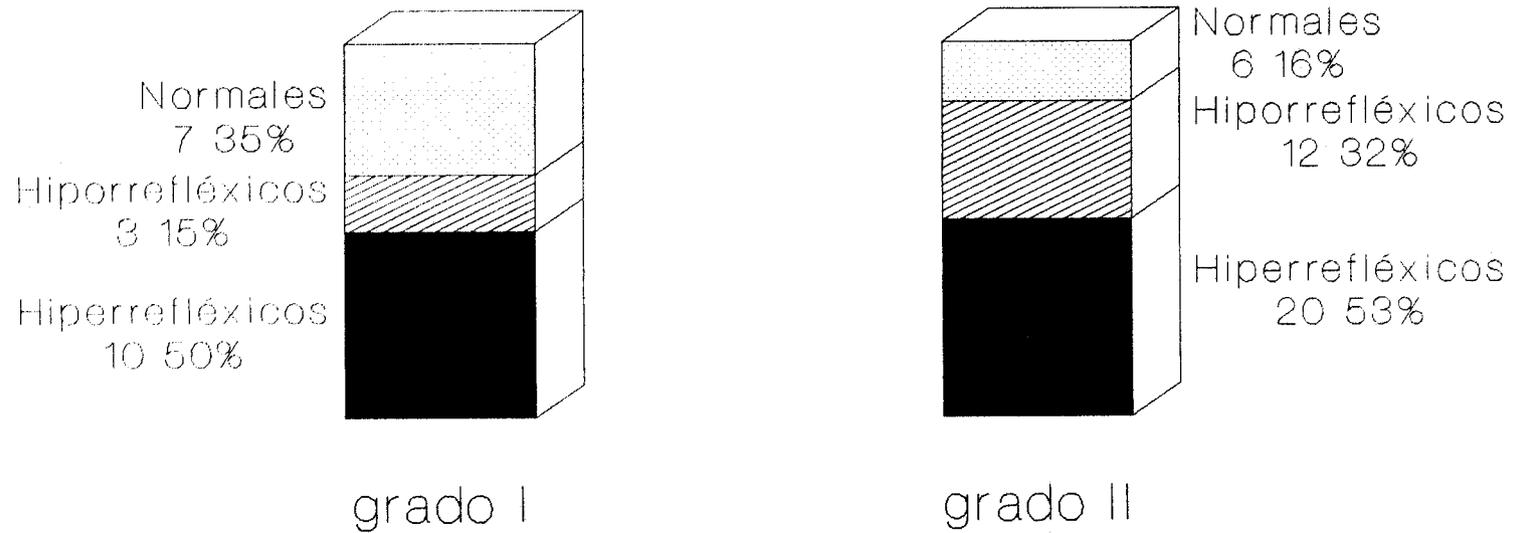
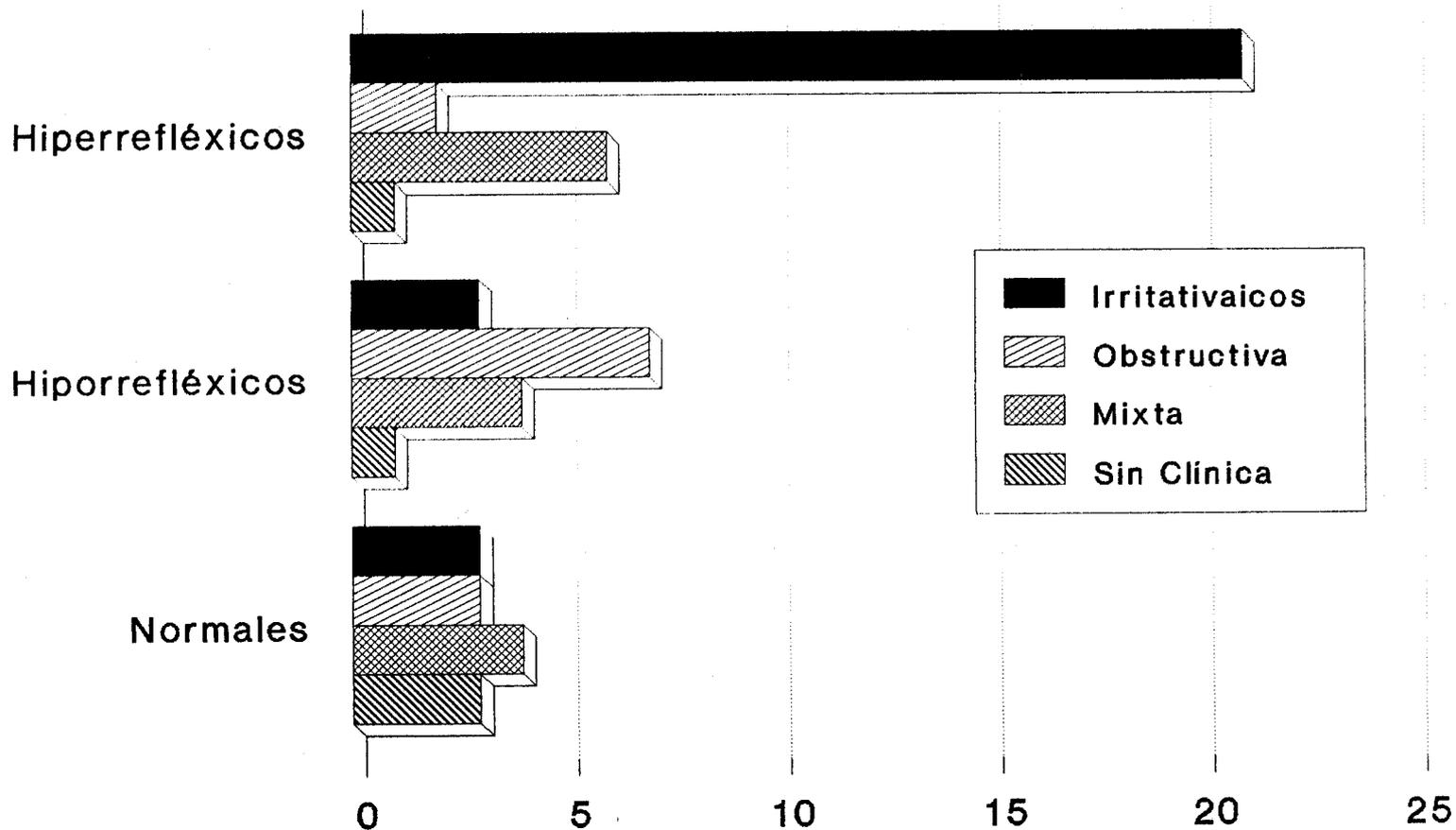


FIGURA nº : 36

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## TIPOS DE DETRUSOR-CLINICA MICCIONAL



144

FIGURA nº: 37

# ESCLEROSIS MULTIPLE COMPORTAMIENTO ESFINTERIANO

145

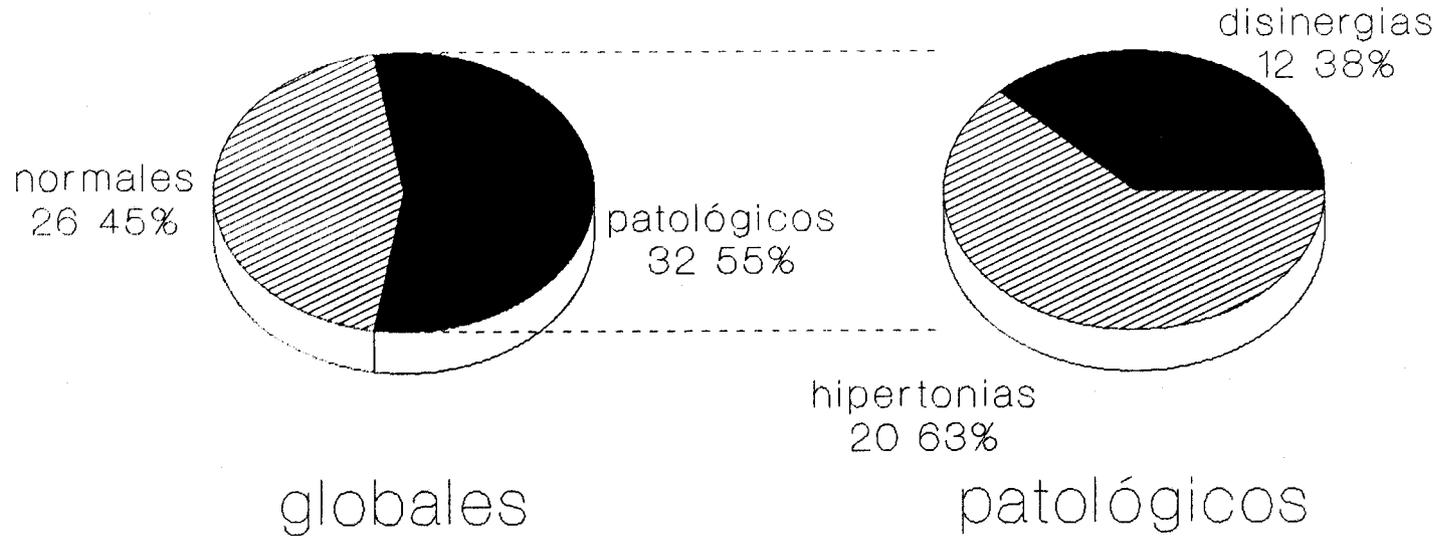
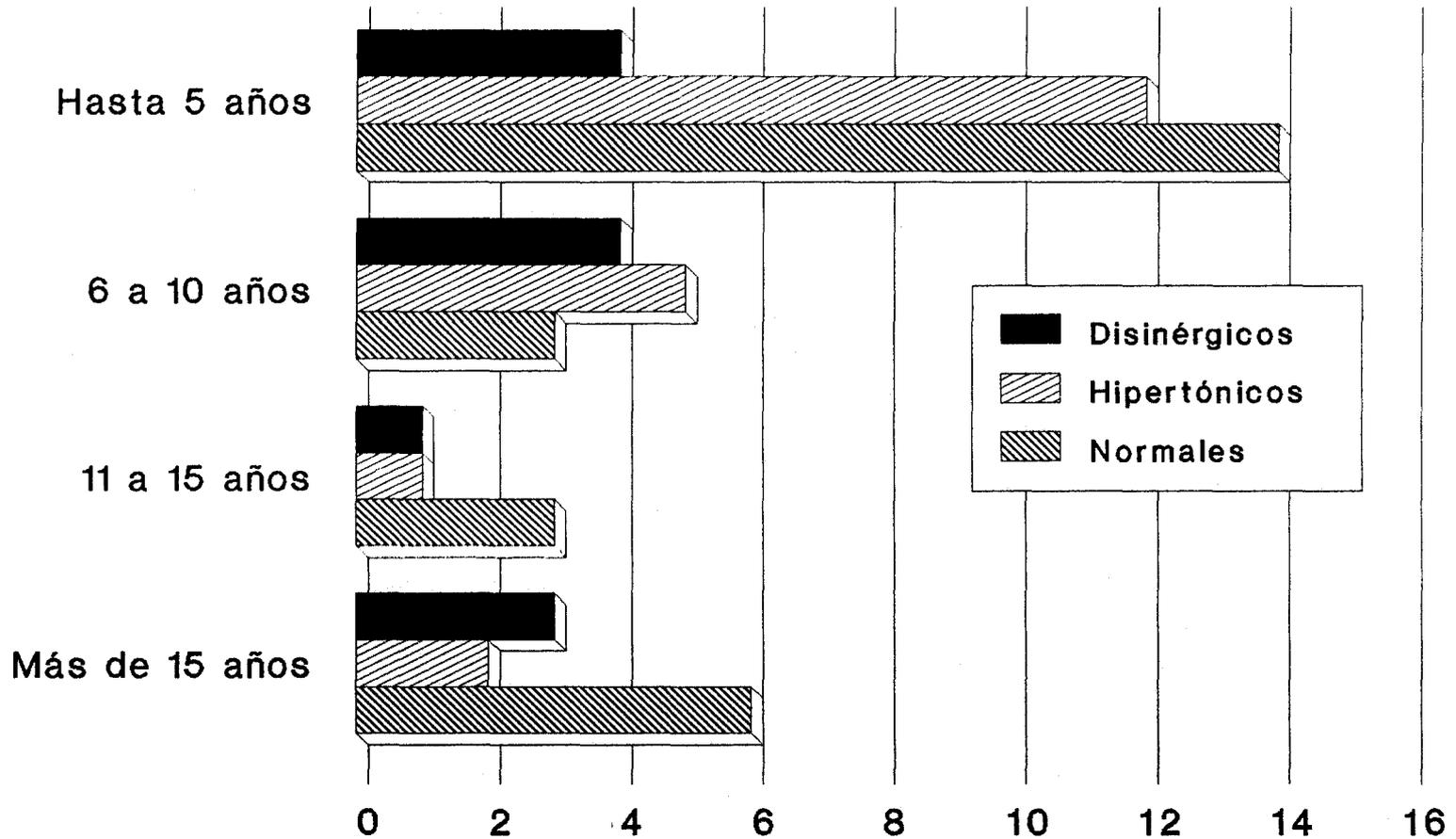


FIGURA nº: 38

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## AÑOS DE EVOLUCION - TIPOS DE ESFINTERES

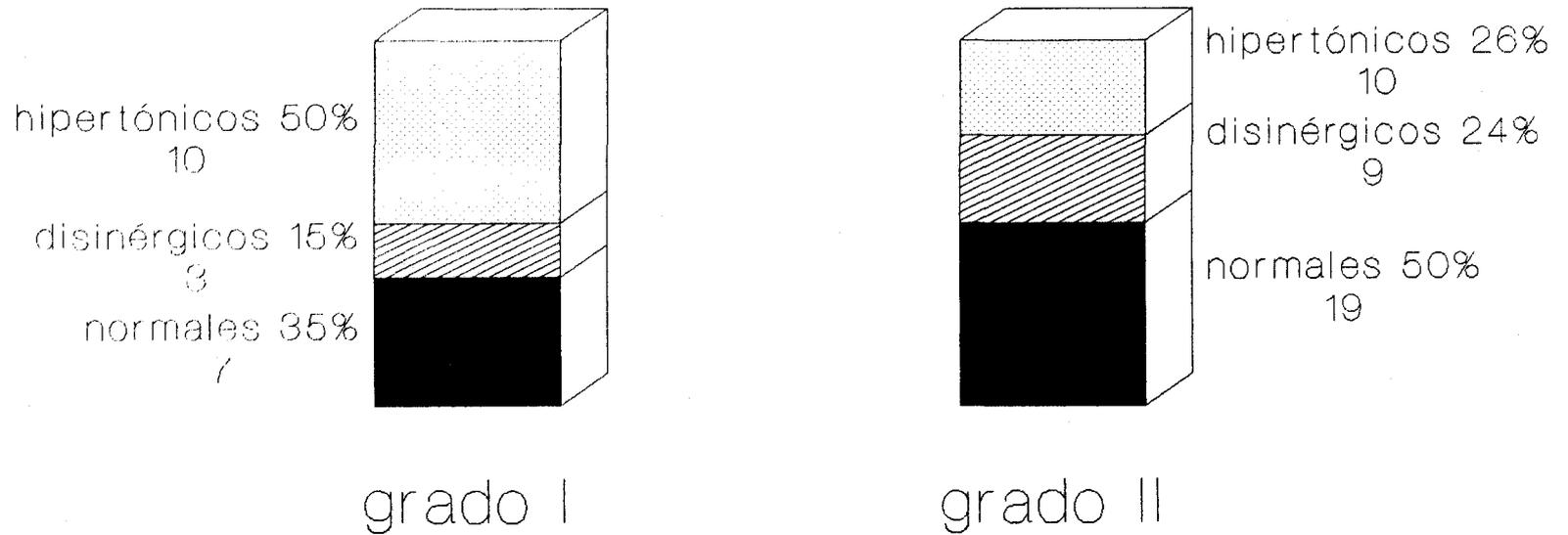


146

FIGURA Nº : 39

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## AFECTACION NEUROLOGICA - ESFINTERES

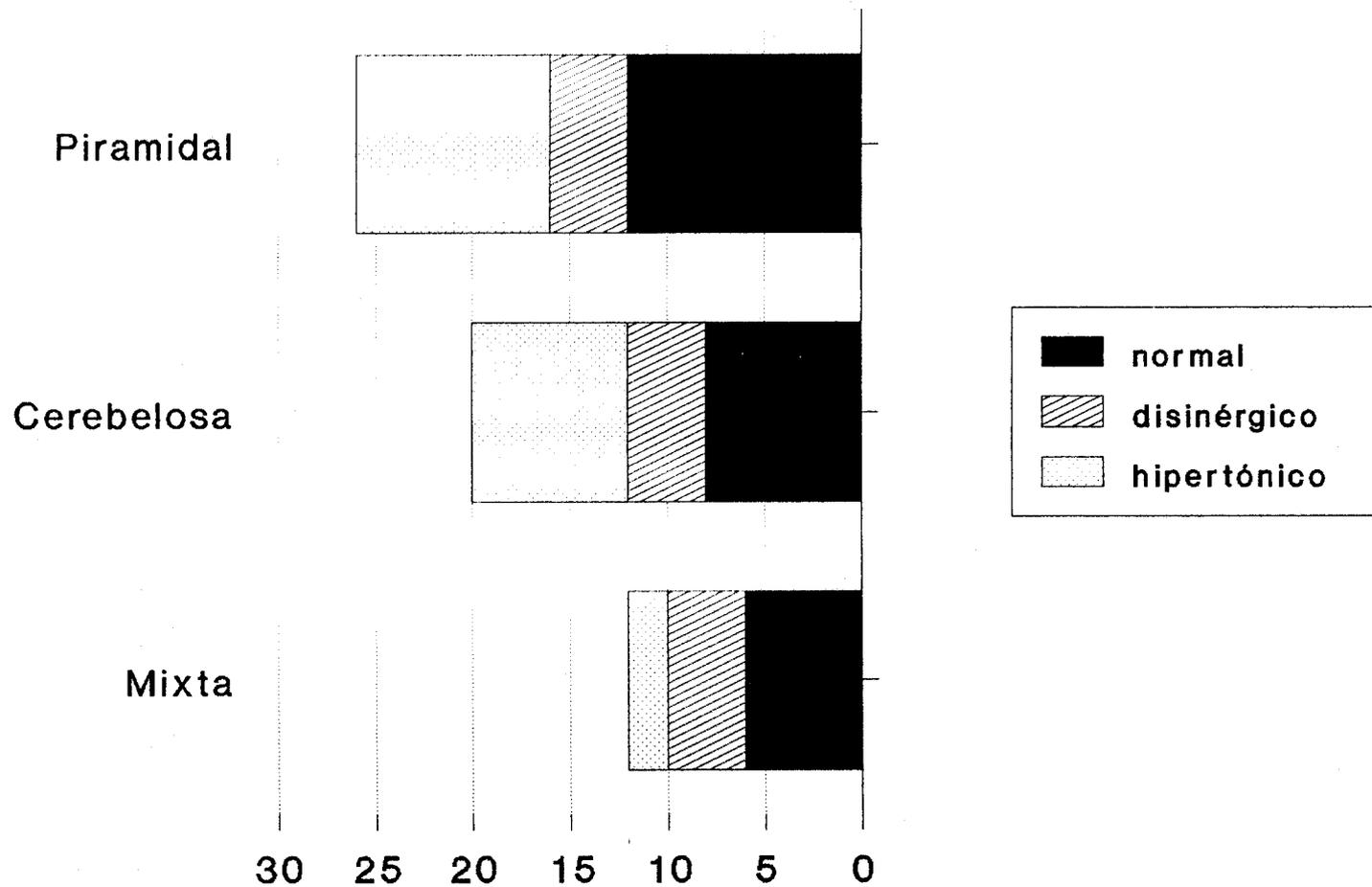


141

FIGURA nº: 40

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## LESION NEUROLOGICA - ESFINTER



148

FIGURA nº : 41



# ESCLEROSIS MULTIPLE

## ESFINTERES -CLINICA MICCIONAL

149

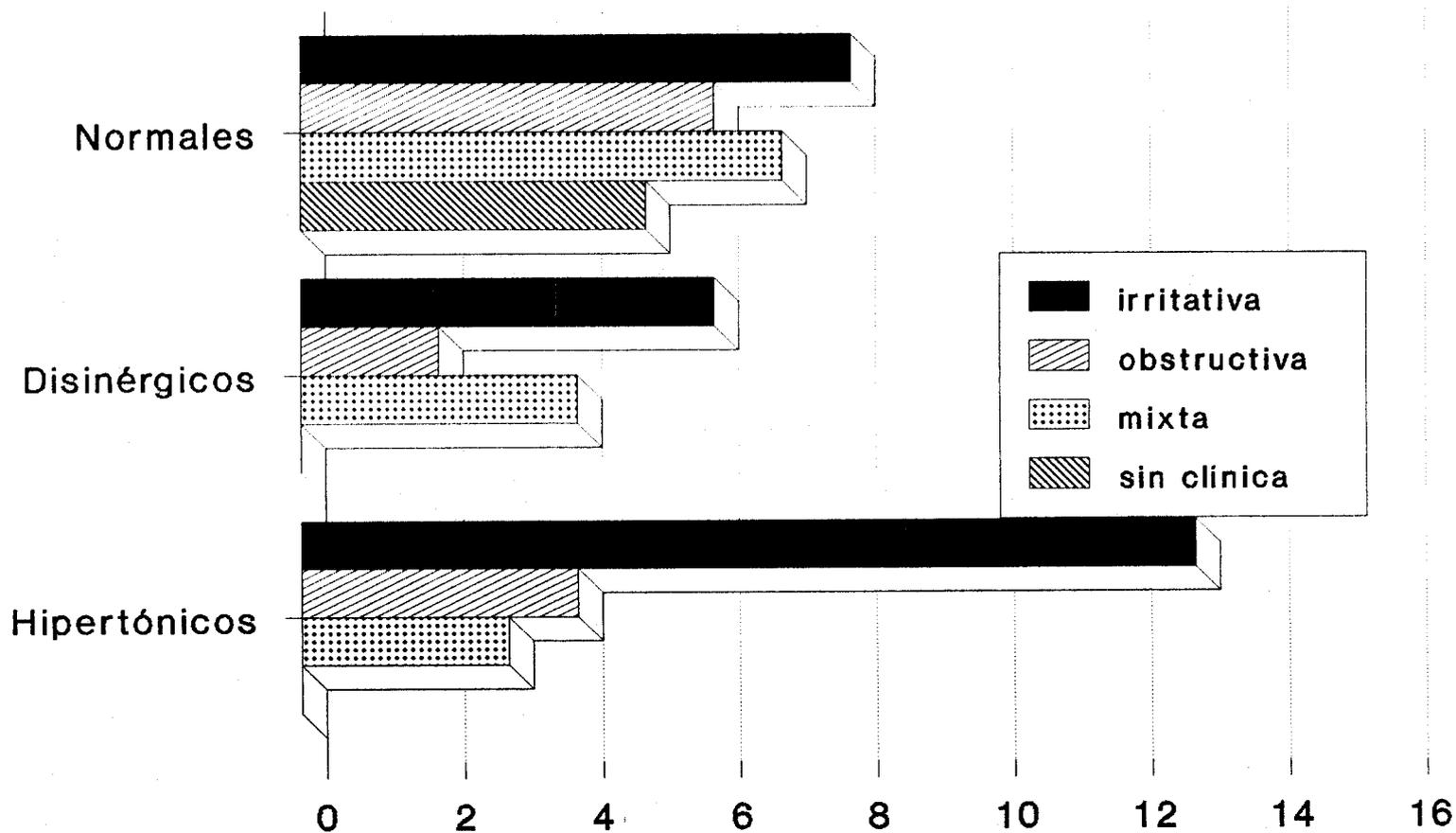


FIGURA Nº : 42

### 5.5.- TRATAMIENTO.

De los 58 pacientes estudiados se realizó tratamiento en 45 de ellos.

La terapia o fármaco empleado se muestra en la figura nº 43.

Hay que hacer constar que la única esfinterotomía realizada correspondió a un paciente anteriormente tratado con alfa bloqueantes.

Los resultados del tratamiento instaurado se reflejan en la tabla nº 23.

---

TABLA Nº 23  
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO APLICADO

*Bueno.....	23 (51,1%)
*Regular.....	19 (42,2%)
*Malo.....	3 ( 6,7%)

---

Se confrontó el grado de afectación neurológica de los pacientes tratados con el resultado obtenido tras el tratamiento (figura nº 44).

Destacó un mayor porcentaje de buenos resultados en enfermos pertenecientes al grado II, 51,5% frente al 45,5% de pacientes con afectación neurológica grado I (tabla nº 24).

—TABLA Nº 24—  
GRADOS DE AFECTACION NEUROLOGICA-RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	Buena	Regular	Mala
Grado I	5(45,5%)	5(45,5%)	1(9 %)
Grado II	17(51,5%)	14(42,4%)	2(6,9%)

En la muestra estudiada no se demostraron diferencias significativas entre los grados de afectación neural y la respuesta al tratamiento de los problemas miccionales ( $p > 0,05$ ).

No existió correlación entre la duración de la esclerosis múltiple y la respuesta al tratamiento instaurado.

Los mejores resultados terapéuticos se encontraron en esclerosis múltiple mixtas. En el 85,7% de estos enfermos desapareció la sintomatología miccional, mientras que el resto experimentó alguna mejoría. Tanto en las formas mixtas como en las progresivas, no se registraron malos resultados terapéuticos. La peor respuesta correspondió a la evolución por brotes (tabla nº 25).

—TABLA Nº 25—  
TIPOS DE ESCLEROSIS MULTIPLE-RESPUESTA TERAPEUTICA

	Buena	Regular	Mala
Brotos	9(37,5%)	12(50 %)	3(12,5%)
Progresiva	8(61,5%)	5(38,5%)	0
Mixta	6(85,7%)	1(14,3%)	0

Estadísticamente la relación entre clínica evolutiva de la enfermedad primaria y la respuesta miccional al tratamiento aplicado no fué encontrada ( $p > 0,05$ ).

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## TRATAMIENTO REALIZADO

153

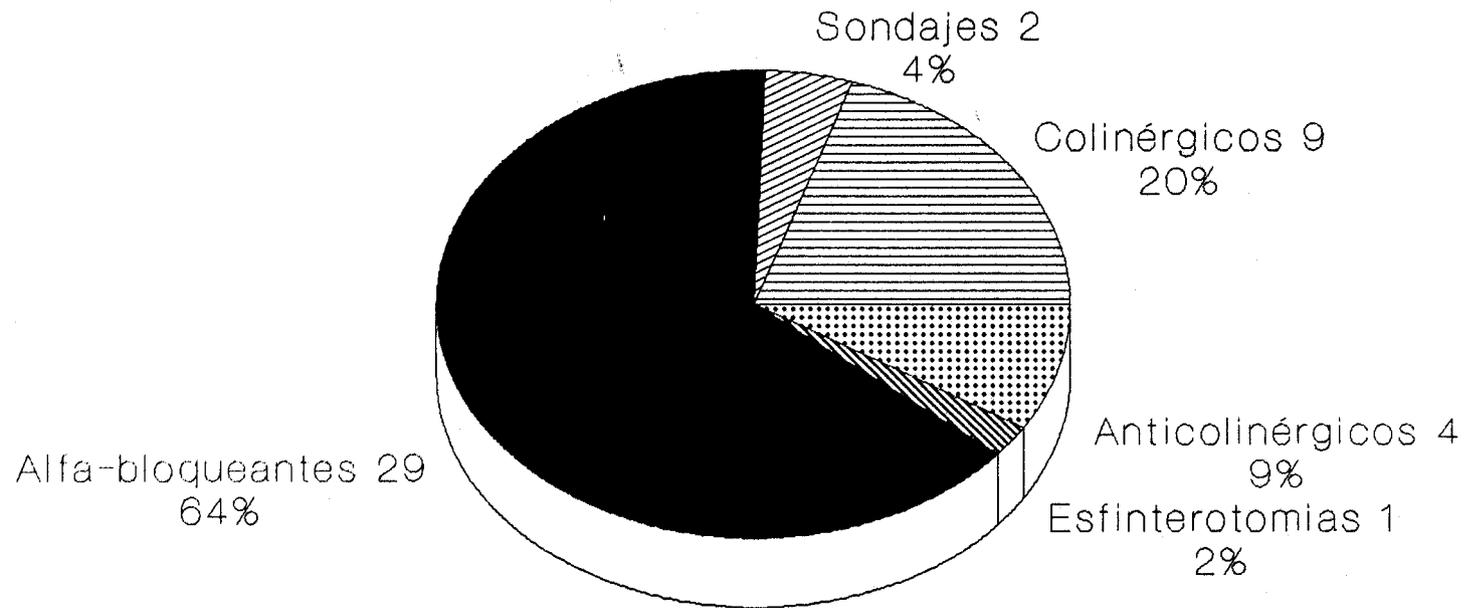


FIGURA nº : 43

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## AFECCION NEUROLOGICA

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO

154

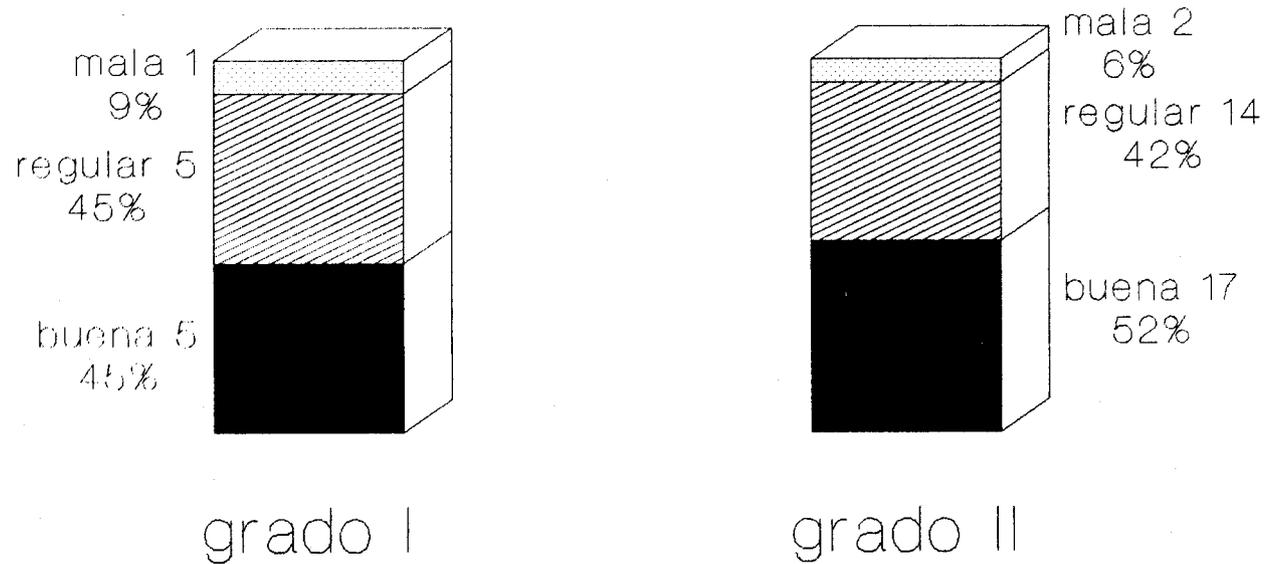


FIGURA n° : 44

6.- DISCUSION.

En nuestro estudio, la edad media y distribución por sexos de los enfermos, así como la duración y forma de presentación clínica de la enfermedad neurológica, fueron similares a las referidas en bibliografías consultadas (13,88,94,97).

#### 6.1.- SINTOMATOLOGIA MICCIONAL.

La esclerosis múltiple produce, frecuentemente, alteraciones del sistema urinario, intestinal y/o sexual, en ocasiones desde el inicio de la enfermedad o a lo largo de su evolución (98). Los pacientes suelen acudir al urólogo por retención urinaria, frecuencia, incontinencia, recurrencias de infecciones urinarias o combinación de ellos (99). De una forma simplista, Blaivas clasificó las disfunciones miccionales de estos enfermos en irritativas, obstructivas o mixtas, las cuales se deben, en líneas generales, a alteraciones en las fases de almacenamiento, vaciamiento o de ambas respectivamente (13).

La sintomatología miccional, al ser una causa significativa de morbilidad en los pacientes afectados de esclerosis en placas, ha sido documentada en múltiples publicaciones. La incidencia de molestias miccionales encontradas por nosotros, 91,3%, es parecida a la reseñada por Beneton, C. (98) y McGuire, E. (100), en cambio, los porcentajes mas frecuentemente publicados son inferiores oscilando entre el 50 y 80% (101,102,103). La alta incidencia de alteraciones miccionales en nuestra casuística se debió posiblemente a que la mayoría de enfermos fueron remitidos cuando aquellas ya estaban presentes.

Coincidiendo con los datos publicados por Awad, S. y col. (88) la duración de la esclerosis múltiple y la edad media de los enfermos estudiados eran superiores en aquellos con síntomas urológicos. Miller y col. (104) revisaron 297 pacientes con probable esclerosis en placas, no encontrando la relación anterior al afirmar que tanto los síntomas miccionales como su severidad no se relacionan con la duración de la enfermedad neurológica. En términos parecidos, Wheeler y col. (102) casi dos décadas después, coincidían con los autores anteriores cuando refirieron que los síntomas urológicos aparecidos en estos enfermos rara vez cambian una vez que la lesión neurológica se ha producido, en contraste con la evolución por brotes de la esclerosis en placas que afectan a zonas distintas del sistema nervioso central.

Existen discrepancias a esta aseveración, concretamente McGuire y Savastano (100) estudiando a 46 enfermos diagnosticados de esclerosis múltiple con molestias miccionales, encontraron un paralelismo entre los síntomas urológicos y el tiempo de evolución y/o progresión de la enfermedad primaria.

En nuestro estudio no se hizo un seguimiento posterior de los enfermos, razón por la que no es posible comprobar los hallazgos de Wheeler y col.. Lo mas destacable encontrado por nosotros fué la existencia de asintomáticos sólo entre aquellos pacientes con 5 ó menos años de enfermedad, lo que nos acerca a las conclusiones de McGuire y Savastano.

La casuística estudiada reveló un predominio del síndrome miccional irritativo, con porcentajes superponibles a los reflejados por un gran número de autores (13,63,94,105,106). Esta unanimidad se pierde al registrar las frecuencias de los otros dos síndromes miccionales; mientras para unos, incluidos nosotros, la sintomatología mixta ocupa el segundo lugar (13,103), para otros son las etiquetadas como obstructivas (94,97,107).

Sólo en dos de las publicaciones revisadas se correlaciona el sexo de los pacientes con los síndromes miccionales aquejados no refiriéndose, en aquellas, datos sobre asintomáticos al trabajar exclusivamente con enfermos afectos de molestias miccionales. Ambas referencias bibliográficas, curiosamente del mismo autor, discrepan en dicha correlación; en una de ellas coinciden con nuestros resultados cuando registra un mayor porcentaje de sintomatología irritativa en ambos sexos (94). Con posterioridad, un estudio prospectivo realizado en 67 pacientes, reveló datos similares entre las mujeres, no así entre los hombres dónde las molestias irritativas fueron las menos numerosas en favor de las obstructivas (13). Estos pocos datos impiden la obtención de referencias válidas para extraer conclusiones significativas.

Aunque no encontramos referencias concretas sobre los síndromes miccionales en relación a la duración de la esclerosis en placas, McGuire y Savastano, al discutir sus resultados, mencionan cierta tendencia evolutiva hacia la sintomatología irritativa con la que no discrepamos (100).

Neurológicamente, el complejo vésico-uretral se comporta como un sistema emisor y receptor de estímulos nerviosos sensitivo-motores controlado voluntaria e involuntariamente por estratos superiores que modulan la actividad de centros reflejos medulares torácicos y lumbo-sacros.

Las vías nerviosas implicadas en este sofisticado sistema, pertenecen tanto al sistema nervioso central como al periférico y, como se dejó claro en la introducción de este estudio, la esclerosis múltiple afecta exclusivamente a las vías y núcleos del primero de ellos.

La sintomatología miccional de la esclerosis múltiple se deriva de las disfunciones vésico-uretrales secundarias a la afectación de neuronas motoras superiores a nivel de las columnas lumbo-sacras, haz córtico-espinal o reticuloespinal como controladores de los esfínteres uretrales y del mismo detrusor (108,109), así como de los centros lumbo-sacros de la micción (88).

Las placas lesionales pueden localizarse en cualquier punto del sistema nervioso central con predominio, en fases precoces, de afectar a los cordones anterolaterales y posteriores de la médula, por lo que invariablemente se afecta la innervación vesical (105). En la década de los cincuenta, Fog (8) y posteriormente Oppenheimer al final de los setentas (9) demostraron la presencia, casi constante, de placas de desmielinización a nivel de la médula cervical, especialmente en zonas profundas de la sustancia blanca de sus cordones laterales tendiendo a incluir, por su configuración en abanico, los tractos retículo-espinales y piramidales interesados en el control miccional,

interrumpiendo o dificultando el descenso de impulsos inhibitorios superiores hacia los centros miccionales medulares. Se produciría el denominado síndrome de neurona motora superior.

La presencia de lesiones desmielinizantes en zonas lumbo-sacras se estima en un 41% (9) y cuando ello sucede, el cuadro clínico se clasifica como de neurona motora inferior.

En nuestro estudio se registró un mayor porcentaje de lesiones córticoespinales que cerebelosas y apareció, como en otros estudios (88,94,110), una mayor incidencia de molestias miccionales entre los enfermos con afectación predominantemente piramidal. Existió una correlación positiva entre las lesiones de la vía piramidal y los síndromes miccionales irritativos y mixtos predominando, en cambio, la clínica obstructiva en enfermos con lesiones predominantemente cerebelosas. Estos hallazgos coinciden con los publicados por Awad y col. al estudiar la relación existente entre los estados neurológicos y urológicos en 254 pacientes con esclerosis múltiple (88). En estudios anteriormente publicados, la relación entre lesión neurológica y estado urológico no se encontró (103,105).

La enfermedad neurológica que nos ocupa se caracteriza por una evolución progresiva, adoptando distintos patrones evolutivos con incrementos cualitativos y cuantitativos de lesiones neurológicas que se exteriorizan por una importante variabilidad sintomatológica a medida que se afectan distintas zonas del sistema nervioso central.

Los 58 pacientes de nuestro estudio fueron divididos en dos grupos según el grado de afectación neurológica piramidal y/o cerebelosa, sin tener en cuenta otros datos neurológicos. Fue evidente la relación entre el grado de lesión neurológica y la sintomatología miccional aquejada, tanto es así que los pacientes con menor afectación neuronal (grado I) eran asintomáticos en un porcentaje muy superior a los de grado II. A este respecto, las referencias encontradas unas veces coinciden con las nuestras (88,100,111), mientras que otras tantas son discordantes (13,112,113).

Existió una correlación positiva entre la mayor gravedad de lesión neurológica y la presencia de síntomas irritativos.

## 6.2.- ESTUDIOS URODINAMICOS.

La elevada incidencia de disfunciones uretro-vesicales en los enfermos afectos de esclerosis en placas, unido al alto porcentaje de parámetros urodinámicos anormales encontrados entre nuestros pacientes asintomáticos, concretamente un 40%, justificaría la realización de un completo estudio urodinámico en todos y cada uno de los enfermos. A este respecto, no compartimos la afirmación realizada por Blaivas y col. (94) en 1.979, cuando opinaron que los síntomas miccionales en pacientes con esclerosis múltiple debería alertar la necesidad de realizarles pruebas urodinámicas a pesar de referir, en la misma publicación, la escasa correlación entre clínica miccional y hallazgos urodinámicos en su 41 pacientes estudiados.

El porcentaje de anomalías urodinámicas encontrado en nuestros pacientes coinciden con los publicados por la mayoría de autores (94,98,99,105), existiendo asimismo una mayor afectación cuantitativa de la dinámica detrusoriana sobre la esfinteriana (88,100,107).

### 6.2.1.- COMPORTAMIENTO VESICAL.

Al estudiar el comportamiento vesical en la esclerosis múltiple, registramos un claro predominio de los detrusores hiperrefléxicos sobre los normales e hiporrefléxicos. Cuando comparamos nuestros datos con otros estudios, éste predominio fué mas marcado (107,108,114,115,116,117,118), llegando a ser casi absoluto en el caso de Phild y col. (103) con el 98% de inestabilidad vesical entre sus pacientes.

El resultado mas sobresaliente registrado por los últimos autores fue la inexistencia de vejigas hiporrefléxicas en su investigación (103), llegando a considerar estas como un rasgo atípico de la esclerosis en placas, coincidiendo con lo anteriormente publicado por Jameson (116). Esta hipótesis no es compartida por nuestros datos ni por los reseñados anteriormente en el estudio de Schoemberg y col. (99).

Schoenberg y col. introdujeron un nuevo concepto de alteración vesical, la llamada Disfunción Motora Parcial, caracterizada por un patrón cistomanométrico normal, con inhibición voluntaria conservada a altos volúmenes de llenado pero de baja intensidad e insuficiente, asociada invariablemente a descoordinación vésico-esfinteriana y a altos volúmenes residuales. Clínicamente aquejaban molestias típicamente obstructivas (99). Esta nueva entidad corresponde a la denominada por nosotros, disinergia vésico esfinteriana.

De los párrafos anteriores, deducimos y somos coincidentes con la afirmación realizada por Gajewski y Awad, que la hiperrefléxia es el hallazgo mas comunmente encontrado en pacientes con esclerosis múltiple (119).

Aunque no se realizó un seguimiento posterior de los pacientes estudiados, hemos utilizado la confrontación entre sus datos cistomanométricos y la duración de su enfermedad neurógica como índice para determinar la evolución de las disfunciones detrusorianas en el transcurso del tiempo.

Fue clara la relación entre dinámica vesical patológica y la duración de la enfermedad primaria: 66,6% de detrusores patológicos en enfermos con 5 ó menos años de enfermedad, contra el 90,9% de aquellos con mas de 15 años.

La tendencia natural de la esclerosis múltiple al incremento cualitativo y cuantitativo de las zonas neurológicas afectadas explicarían fácilmente dicha relación.

El tiempo de evolución de la enfermedad neurológica como factor favorecedor o determinante de una determinada disfunción detrusoriana, ha sido analizado por diferentes autores. Para Poppel y col. (120), la esclerosis múltiple presenta una afectación vesical predominantemente hiperactiva, mayor al avanzar la enfermedad. Parecida opinión es compartida por Schoenberg y col. (99) al registrar una tendencia evolutiva de los detrusores hipo y arrefléticos hacia un estado hiperreflético.

Nuestros datos confirman las conclusiones de Poppel y col. al encontrar que, aproximadamente las tres cuartas partes de los enfermos con mas de 15 años de evolución, presentaron detrusores hiperrefléticos. También coincidimos con Schoenberg y col. debido al importante descenso de vejigas normales e hiporrefléticas entre los 11 pacientes con largos años de evolución, en comparación a los de enfermedad mas reciente.

Una de las conclusiones mas importantes encontradas por Awad y col. (88) en el estudio de 254 pacientes con esclerosis múltiple, fue la relación positiva entre hallazgos urodinámicos y neurológicos. Estos autores afirmaron que la hiperreflexia y arreflexia vesical estaban relacionadas con la severidad del daño de la via piramidal, mientras que sólo la arreflexia se relaciona con el grado de lesión cerebelosa.

En el mismo sentido, Andersen y Bradley (108) afirmaron que la hiperreflexia detrusoriana se asocia con respuestas bilaterales en extesión plantar, o lo que es igual, con lesiones del tracto piramidal.

Otros estudios, entre los que se encuentran los realizados por Phild y col. (103) y Ritter y Grabner (105), no hallaron ninguna correlación entre lesión neurológica y alteraciones urodinámicas.

El resultado de nuestro muestreo, no encuentra datos concluyentes que justifiquen la relación causa-efecto entre una determinada lesión neurógica y el comportamiento detrusoriano, excepto el ya mencionado, mayor porcentaje de detrusores patológicos entre enfermos con lesión predominantemente piramidal.

La hiperreflexia detrusoriana sería la consecuencia de un bajo umbral de activación en los centros reflejos lumbo-sacros de la micción, generados por la falta de conexión entre estos y los centros nerviosos superiores, pero manteniéndose el arco reflejo miccional filogenéticamente primitivo. A esta situación se llegaría, según Awad y col. (88), en casos de lesiones neurológicas localizadas en vias piramidales y reticuloespinales.

Por el contrario, las situaciones de hiporreflexia o areflexia vesical derivarian de la interrupción, a cualquier nivel, del arco reflejo lumbo-sacro de la micción. En la enfermedad que nos ocupa, la lesión se localizaría en el propio centro reflejo lumbo-sacro como estructura perteneciente al sistema nervioso central. En definitiva, la lesión añadida de placas desmielinizantes en médula sacra produciría hiporreflexia vesical por afectación del centro reflejo medular (88).

En nuestro estudio, el grado de afectación neurológica del paciente se correlacionó con su dinámica vesical, concretamente las tres cuartas partes de los enfermos con disfunciones del detrusor presentaban una afectación neurológica grado II, existiendo asimismo, un mayor porcentaje de detrusores normales entre los pertenecientes al grado I.

El grado de afectación neurológica incluso condicionaría el tipo de detrusor encontrado durante la cistomanometría. Para Poppel y col. (120), la progresión de la enfermedad acentuaría, aún mas, el predominio de los detrusores hiperrefléxicos. Contrariamente, Summer (121) encuentra una clara asociación entre vejigas areflexicas y el mayor grado de lesión neurológica, divergiendo totalmente de la afirmación realizada por Jameson (116) sobre la infrecuencia de detrusores hiporrefléxicos en estos enfermos, incluso en los de larga evolución.

El análisis de nuestros resultados justificarían mas claramente las afirmaciones de Summer que las de Poppel y col., ya que el porcentaje de detrusores hiporrefléxicos en pacientes con mayor afectación neurológica (grado II), se cuadruplicó respecto a los registrados entre los 20 enfermos pertenecientes al grado I, en cambio, existió un menor incremento de hiperrefléxias.

Como es fácil comprobar, no coincidimos en absoluto con los hallazgos de Jameson.

Uno de las mas importantes preocupaciones mostradas por la mayoría de autores, ha sido encontrar una posible asociación entre las molestias miccionales aquejadas por los pacientes y sus hallazgos urodinámicos. Se intentaría buscar, según nuestra opinión, una relación causa-efecto que facilitara el tratamiento de los pacientes con disfunciones miccionales, sin tener que realizarles estudios de dinámica miccional, que además de ser molestas para el paciente, no se encuentran al alcance de muchos especialistas.

Hay dos publicaciones que correlacionan positivamente los síndromes miccionales con la disfunción vesical presente. Awad y col. (88) encontraron que la duda y vacilación miccional de sus pacientes se asociaban a arreflexia detrusoriana, mientras que los casos de incontinencia de urgencia eran secundarios a situaciones de inestabilidad vesical. En términos parecidos, Ramirez y col. (122) afirmaron que la hiperreflexia detrusoriana es causante de síntomas irritativos en pacientes con esclerosis en placas.

Opuestamente a las publicaciones anteriores, la mayoría de autores no coinciden con sus hallazgos. Según Blaivas y col. (94) los síntomas miccionales se correlacionan escasamente con los hallazgos urodinámicos. Este autor, al confrontar clínica miccional con datos cistomanométricos, registró que el 63% de pacientes con sintomatología irritativa y el 73% con obstructiva, eran portadores de detrusores hiperrefléticos e hiporrefléticos respectivamente. En otro estudio realizado por el mismo autor (13), la relación sigue siendo inexistente, coincidiendo asimismo, con otras publicaciones (103,105,117,123).

Una vez analizados nuestros resultados, encontramos cierta relación entre detrusores hiperrefléticos y sintomatología irritativa, al presentarse esta en las tres cuartas partes de las vejigas con inestabilidad. Dicha relación se reduce al 46% cuando confrontamos los detrusores hiporrefléticos con la clínica obstructiva.

Estos hallazgos nos acercan a la conclusión de Blaivas y col. (94) sobre la escasa correlación entre clínica miccional y hallazgos urodinámicos, además confirman la opinión de Smith y col. (124) sobre el alto porcentaje de falsos positivos al utilizar exclusivamente la clínica miccional como medio orientativo de la disfunción detrusoriana subyacente.

### 6.2.2.- COMPORTAMIENTO ESFINTERIANO.

El estudio de la dinámica miccional seria incompleto si sólo valoramos el comportamiento del detrusor, por lo que es necesario conocer el comportamiento esfinteriano de estos enfermos.

El estudio esfinteriano lo realizamos, como explicamos en la metodología, mediante el perfil de presión uretral y la electromiografía del esfinter anal.

Blaivas y col. (94), al realizar sistemáticamente electromiografía de los esfínteres anal y uretral externo en 41 pacientes afectos de esclerosis múltiple encontraron cierta disparidad en los registros. Neurológicamente, ello ha sido explicado por la existencia de distintas vías de inervación para los diversos músculos localizados en esta zona, que justificaría, según algunos autores (125,126,127), la posible contracción individual de los músculos pubococigeo, transverso perineal, esfinter anal y uretral externo. Asimismo, esta relativa autonomía en la inervación, explicaría los distintos grados de afectación de unos grupos musculares respecto a otros en presencia de una determinada lesión neural (128,129). En la enfermedad que nos ocupa, la distinta localización de las placas desmielinizantes harían mas probable esta disparidad (94).

Por todo ello, estos autores son mas partidarios de realizar la electromiografía del esfinter externo que la del esfinter anal (94).

En nuestra casuística, las disfunciones esfinterianas estaban presentes en mas de la mitad de los enfermos. Los porcentajes encontrados por otros autores, en líneas generales, coinciden con los

nuestros (88,99,100,107) excepto los reseñados por Blaivas y col. (94) que refieren un 84% de alteraciones electromiográficas entre sus pacientes.

Entre los esfínteres patológicos, dominaron los hipertónicos sobre los disinérgicos, representando el 34,5% y el 20,7% del total de enfermos, respectivamente.

Al intentar comparar estos datos con otros estudios, encontramos una única publicación que hace referencia a la existencia de hipertonia esfinteriana, concretamente Blaivas y col. (94), al realizar electromiografía en 41 pacientes registraron un 21,6% de esfínteres uretrales no relajados.

Contrariamente, los estados disinérgicos han sido ampliamente estudiados; en la mayoría de las publicaciones, sus porcentajes son superiores a los nuestros (13,88,94,100,107) llegando incluso al 89% en el caso de Phild y col. (103), circunstancia que hizo catalogar a la disinérgia esfinteriana, junto a la inestabilidad del detrusor, como el hallazgo urodinámico mas típico de estos enfermos.

La duración de la enfermedad primaria como factor determinante del comportamiento esfinteriano de estos enfermos no ha sido habitualmente estudiada. En cambio, existen referencias en relación al grado de afectación neurológica del paciente, factor que podría servir como índice de duración de la enfermedad, ya que es bien conocida la tendencia de estos enfermos a incrementar sus lesiones neurológicas con el transcurso del tiempo.

En la mayoría de los estudios, las disfunciones esfinterianas son etiquetadas como signos característicos de enfermedad avanzada, concretamente Serra y col. (111), afirman que el porcentaje de afectación esfinteriana y sexual se incrementa a medida que existe un mayor grado de incapacidad global. Por otra parte, Wheeler y col. (102) señalan a la disinergia como indicador urodinámico de enfermedad evolucionada. Finalmente, McGuire y Savastano (100), en un estudio prospectivo de 46 enfermos con esclerosis en placas, concluyen que los síntomas progresivos de enfermedad neurológica se asocian al desarrollo de disinergia vésico-esfinteriana e incontinencia intratable, encontrando que el 40% de los pacientes con esfínteres disinérgicos presentaban un grado avanzado de progresión neurológica que responde escasamente al tratamiento.

En nuestro estudio, fue evidente la relación inversa entre tiempo de evolución y/o grado de afectación neurológica, con la frecuencia de alteraciones esfinterianas. Los comportamientos esfinterianos normales fueron más frecuentes en aquellos enfermos con afección neurológica grado II y/o más años de enfermedad, llegando e incluso superando el 50% de los mismos.

La hipertonia de esfínteres fue la alteración esfinteriana más característica en los enfermos con menor afección neurológica y menos años de enfermedad. En los enfermos más evolucionados no encontramos una alteración esfinteriana dominante, pero fue claro el descenso de los esfínteres hipertónicos en favor de los disinérgicos. Ello podría apoyar, parcialmente, las afirmaciones de Wheeler y McGuire.

Al analizar el comportamiento de esfínteres en relación a la lesión neurológica existente, los datos revisados sólo hacen referencia a la disinergia vésico-esfinteriana, encontrando asimismo afirmaciones dispares. Para Awad y col. (88), no existió correlación entre disinergia y afectación córticoespinal, rebatiendo lo anteriormente expuesto por Goldstein y col. (123), para quienes el reflejo de extensión plantar se correlacionaba con dicho patrón esfinteriano. En el mismo sentido, Siroky y Krane (130), afinan aún mas cuando refieren que una lesión neurológica localizada distalmente al pedúnculo cerebral, es mas probable que produzca disinergia vésico-esfinteriana que otra superior al mismo. Finalmente, Blaivas y col. (94) asocian los estados de disinergia a lesiones exclusivamente suprasacrales, sin especificar estructuras o vias neurológicas afectadas.

Nuestros hallazgos, además de no poner orden en las afirmaciones anteriores, las complican aún mas. La máxima frecuencia de disfunciones esfinterianas aparecen en enfermos con afectación predominantemente cerebelosa, con un predominio de los esfínteres hipertónicos sobre los disinérgicos. Cuando la lesión principal estuvo localizada a nivel piramidal, las disfunciones superaron igualmente el 50%, manteniéndose parecida proporción entre hipertónicos y disinérgicos. Únicamente al existir cuantitativamente el mismo grado lesional piramidal y cerebeloso, las disinergias esfinterianas superaron a las hipertonias.

Las interacciones existentes entre los distintos centros encefálicos y medulares implicados en la fisiología miccional, hacen posible la coordinación de las diversas estructuras musculares, lisas a nivel vesical y estriadas a nivel esfinteriano, para conseguir el periódico almacenaje y eliminación de la orina vesical.

La existencia de lesiones neurológicas, en este caso placas desmielinizantes, localizadas en los centros miccionales sacros, producirían una situación de denervación en la musculatura dependiente de los mismos. El efecto producido se caracterizaría por estados de hipoactividad o paresia de la musculatura efectora (vesical y esfinteriana).

Lesiones superiores a los centros sacros causarían desórdenes miccionales por afectación de centros y vías neurológicas aferentes y/o eferentes. Las disfunciones esfinterianas se podrían equiparar a trastornos de coordinación motora por afectación, en unos casos, de vías y núcleos piramidales (corteza, vía córticoespinales...), en otros del sistema extrapiramidal (cerebelo, núcleos basales, sustancia reticular tronco-encefálica, vía reticuloespinales...), o por afectación de ambas.

Para McGuire y Savastano (100), los estados de disinergia vésico-esfinteriana se caracterizarían por la falta o dificultad para la relajación voluntaria del esfínter uretral durante la micción, exteriorizándose por incapacidad para evacuar voluntariamente la orina con presión, urgencia e incontinencia. Siguiendo la clasificación clínica de Blaivas (13), la sintomatología aquejada correspondería a la categoría de mixtos. Awad y col. (88) no

encontraron ninguna relación clínico-esfinteriana en su estudio.

En nuestro muestreo, cuando confrontamos la clínica miccional con los desórdenes esfinterinos, encontramos que todos los pacientes aquejaban molestias miccionales dominando, tanto en hipertónicos como en disigérgicos, los problemas irritativos sobre los mixtos y obstructivos.

Habría que analizar la influencia de las disfunciones detrusorianas asociadas a la patología de esfínteres, para llegar a conclusiones que afirmen o niegen una posible correlación clínica con el estado de los esfínteres uretrales. Este análisis, lo plantearemos al estudiar de forma globas los hallazgos urodinámicos de nuestros pacientes.

#### 6.2.3.- PATOLOGIA VESICO-ESFINTERIANA.

Diversos autores (88,99,100,105) encuentran una asociación, superior al 50%, entre detrusores hiperrefléxicos y esfínteres disinérgicos, llegando incluso a catalogar dicha asociación como la lesión o patrón urodinámico mas típico de los enfermos afectos de esclerosis en placas (103).

En nuestro estudio, los detrusores patológicos se acompañaron de disfunciones esfinterianas en una relación aproximada de 2:1, siendo los componentes hiperrefléxicos, con el 75%, los dominantes en dicha asociación. En esta, fue clara la coexistencia entre vejigas hiperrefléxicas y esfínteres hipertónicos (2:1).

El alto porcentaje de disinergias vésico-esfinterianas asociadas a detrusores hiperrefléticos mencionado por autores anteriores, no se comprobó en la muestra estudiada.

Cuando los detrusores fueron hiporrefléticos, mayoritariamente se acompañaron de esfínteres normales, no existiendo entre los patológicos ningún patrón dominante.

La distribución de síntomas miccionales entre los enfermos con hiperreflexia detrusoriana como única alteración urodinámica existente, no coincidió cuando ésta se asoció a un estudio esfinteriano patológico.

Lo más destacable de la asociación hiperreflexia detrusoriana-disinergia vésico-esfinteriana, fue la aparición de síntomas obstructivos, ausentes cuando la hiperreflexia era la única disfunción urodinámica existente. Asimismo, también fue importante el ascenso de síntomas mixtos, llegando a equipararse a los catalogados como irritativos.

La coexistencia de detrusor inestable e hipertonia esfinteriana acentuó el predominio irritativo típico de las hiperreflexias aisladas, pero condicionó la aparición de algunas molestias de tipo obstructivo.

La casi inexistente asociación de detrusores hiporrefléticos y patología esfinteriana encontrada por nosotros, imposibilita la realización de cualquier estudio que confirme los hallazgos de Schoenberg y col. (99); para estos autores, los esfínteres disinérgicos coexistieron con el 50% de detrusores hiporrefléticos.

### 6.3.-TRATAMIENTO.

Globalmente, protocolos terapéuticos aplicados para corregir o mejorar las alteraciones miccionales presentes en los pacientes afectos de esclerosis múltiple, abarcan tres tipos de medidas (13,99,100,105):

1.- Farmacológicas: son en líneas generales las iniciales y mas frecuentemente utilizadas.

2.- Instrumentales: fundamentalmente cateterismos uretrales, intermitentes o permanentes, y el uso de colector urinario. Suelen aplicarse de forma individual o asociadas a las anteriores.

3.- Quirúrgicas: indicadas en fallos, intolerancia o persistencia de los trastornos miccionales al menos durante 2 años consecutivos. Se clasifican en "cirugía endoscópica", fundamentalmente esfinterotomias, y "cirugía a cielo abierto", principalmente esfínteres artificiales, derivaciones urinarias y plastias de ampliación vesical.

En todos los casos el tratamiento elegido debe basarse en el estudio urodinámico previamente realizado, buscando con ello el substrato fisiopatológico del trastorno miccional presente para intentar unos porcentajes superiores de eficacia terapéutica.

El tratamiento aplicado irá encaminado a tratar el problema de almacenamiento o vaciamiento vesical mediante todas las medidas posibles para darle a estos enfermos una micción lo mas aceptable, tanto desde el punto de vista funcional como social (105).

Los patrones o protocolos terapéuticos orientan nuestra actitud inicial, pero el urólogo debe mantener cierta flexibilidad de acuerdo con la evolución del enfermo. A veces es deseable alterar la función del detrusor convirtiéndolo en órgano meramente almacenador de orina, con el fin de disminuir presiones de llenado y vaciado, produciéndose el vaciamiento por cateterizaciones intermitentes (99). Otras veces, la actuación médica debe encaminarse a provocar la situación contraria, un estado de incontinencia con vaciamiento vesical completo, utilizándose entonces un dispositivo externo (13).

El fundamento de nuestro protocolo fue mantener un estado de bajas presiones vesicales, impidiendo con ello el deterioro funcional y estructural del riñón que obligaría, entre otras medidas, al empleo de sondajes uretrales permanentes y en casos extremos a hemodiálisis periódicas.

Los conocimientos sobre fisiología y farmacología del aparato urinario inferior posibilitan un tratamiento farmacológico racional que mejore muchos tipos de alteraciones neurógenas o no de la micción.

En nuestros pacientes, el tratamiento farmacológico fue la terapia habitualmente utilizada con cifras cercanas al 95%. El restante 5% correspondió a procedimientos instrumentales y/o quirúrgicos: dos sondajes uretrales permanentes en pacientes con importante deterioro de la función renal y una esfinterotomía endoscópica tras fracaso farmacológico alfa-bloqueante.

En enfermos con problemas esfinterianos aislados o asociados a disfunciones vesicales fueron los primeros, disinergias o hipertónicas, los que condicionaron nuestra estrategia terapéutica pretendiendo disminuir la resistencia uretral.

En resumen, nuestro principal objetivo en estos enfermos fue solucionar farmacológicamente el problema obstructivo, actuando secundariamente, si fuese necesario, sobre la dinámica vesical o apoyando la terapia inicial con sondajes uretrales intermitentes cuando el residuo postmiccional fuera superior al 20% del volumen miccional total. La persistencia de presiones uretrales elevadas y/o la necesidad de numerosos sondajes intermitentes, a pesar del tratamiento farmacológico, nos obligó a realizar una esfinterotomía endoscópica en uno de nuestros enfermos.

El fundamento para emplear medicación alfa-bloqueante como medio para descender las presiones uretrales se expuso el tratar la neurofisiología miccional (42,54,58,59).

Krane y Olsson (131) fueron unos de los pioneros en justificar el empleo de agentes alfa-bloqueantes en pacientes con obstrucción funcional de la uretra.

Norling y col. (58) observaron disminución en el tono del esfinter estriado y liso uretrales al administrar clonidina y fenoxibenzamina. Tanto estos autores como Gajewski y col. (59) responsabilizaron el descenso de tono estriado a un efecto localizado a nivel central y no periférico.

La fenoxibenzamina ha sido el antagonista alfa-adrenérgico mas utilizado para tratar los trastornos del vaciamiento secundarios a resistencias uretrales elevadas o disinérgias esfinterianas (132). Se ha empleado en ciertos tipos de incontinencias con residuo miccional alto, generalmente por disenergía vésico-esfinteriana; también en el síndrome uretro-trigonal y en los espasmos del cuello vesical y musculatura lisa uretral. Su acción consistiría en disminuir la hipercontractibilidad de la región trigono-cuello-uretra, típica de estos cuadros, al bloquear los alfa-receptores de estas estructuras (133). Otros autores utilizan la fenoxibenzamina en problemas obstructivos secundarios a hipertrofia benigna de próstata (134).

Entre los efectos adversos de la fenoxibenzamina y otros compuestos alfa-bloqueantes como la fentolamina, clonidina, tolazolina y prazosin, estan la producción de cuadros de hipotensión, trastornos del ritmo cardiaco, síntomas de insuficiencia coronaria y trastornos digestivos consistentes en vómitos, dolores abdominales e incluso actividad ulcogena en el caso de la tolazolina (133). Todo ello, unido a la existencia en animales de experimentación de un mayor porcentaje de tumores gastrointestinales con dosis habituales de fenoxibenzamina (132), ha descendido el uso de este grupo de fármacos al menos en tratamientos a largo plazo.

La naturaleza estriada del esfinter distal periuretral justificaría el empleo de relajantes musculares esqueléticos como medio para disminuir las resistencias uretrales. De este grupo de fármacos los mas experimentados son el diacepan, el dantrolene y el baclofen (100), a pesar que ninguno de ellos consigue relajar de forma



selectiva el músculo estriado del suelo pélvico. Su empleo en cuadros concretos de disfunción esfinteriana, especialmente en disinergia véscico-esfinteriana, puede ser efectivo, pero en la mayoría de casos las dosis necesarias superan con creces las máximas recomendables, con la consiguiente aparición de efectos secundarios (135,136).

En nuestro estudio, la medicación utilizada para descender las altas presiones uretrales típicas de las disfunciones esfinterianas ha sido un alcaloide de la ergotamina, la 10 alfa metoxi ergolina o nicergolina. Este compuesto, comercializado con el nombre de Sermión, está definido como un fármaco vasoactivo, reduce las resistencias periféricas y aumenta el flujo sanguíneo favoreciendo o mejorando el metabolismo cerebral por distintos mecanismos. Su efecto alfa bloqueante podría ser la responsable de su efecto sobre la disminución del tono uretral, aunque no conocemos con certeza si su acción es a nivel central o periférica. La administración del medicamento es oral, un comprimido de 5 mgrs., o dos en los casos de no respuesta, cada 8 horas.

Como fármaco vasodilatador puede ocasionar efectos indeseables consistentes en fenómenos vasomotores de tipo cutáneo (rubeosis, sensaciones de calor...), cefaleas e incluso episodios de hipotensión, especialmente cuando se administra de forma endovenosa.

Esta medicación se complementó con cateterizaciones intermitentes en casos de residuos superiores al 20% del volumen miccional total, y/o medicación colinérgica cuando la dinámica vesical así lo recomendó.

Cuando los problemas miccionales se debieron exclusivamente a patología de vaciamiento vesical, el tratamiento farmacológico se basó fundamentalmente en medicación colinérgica, para las situaciones de hipo o arreflexia, y anticolinérgicos o relajantes musculotrópicos para las hiperreflexias. Al igual que en el grupo anterior, la terapia inicial fue apoyada, en los casos necesarios, con programas de cateterizaciones intermitentes o con maniobras de estimulación vesical (Credé, Valsalva, estimulaciones, etc.), intentando con ellas eliminar o disminuir residuo miccional.

Los fundamentos para el empleo de estos medicamentos se trataron en la introducción de esta tesis doctoral (53,54). La existencia de neurotransmisores parasimpáticos distintos a la acetilcolina, a nivel del detrusor, justificaría la variabilidad en la respuesta deseada (41,55,56).

En la actualidad, el arsenal farmacológico disponible para controlar los estados de inestabilidad vesical es importante, reflejándose los principales compuestos en la tabla nº 26.

---

—TABLA Nº 26—  
FARMACOS QUE INHIBEN LA CONTRACTILIDAD VESICAL

- Anticolinérgicos.
  - Relajantes musculotrópicos.
  - Inhibidores polisinápticos.
  - Antagonistas del calcio.
  - Agonistas beta-adrenérgicos.
  - Antagonistas alfa-adrenérgicos.
  - Inhibidores de las prostaglandinas.
  - Antidepresivos tricíclicos.
  - Dimetil sulfóxido.
  - Bromocriptina.
-

Los fármacos antagonistas del calcio, especialmente la terodilina, han sido objeto de diversos estudios en enfermos con incontinencia motora de urgencia, encontrando una mejoría sintomática respecto a los grupos placebos (137,138). El mecanismo para disminuir la contratilidad vesical dependería tanto de sus efectos antimuscarínicos como los propios de todos los fármacos antagonistas o bloqueantes de los canales del calcio (137).

Entre los antidepresivos tricíclicos la imipramina ha sido el fármaco mas utilizado para facilitar la continencia de orina en enfermos incontinentes gracias a su doble acción: disminuye la contractilidad vesical y aumenta la resistencia uretral (139).

El medicamento inhibe la recaptación de norepinefrina a nivel de las sinapsis neuronales, lo que tendería a producir una estimulación simultanea de receptores alfa y beta adrenérgicos, ocasionando relajación vesical y contracción a nivel del cuello y uretra. Sus efectos sobre la contratilidad vesical se incrementan por la asociación con agentes atropínicos (imipramina, propantelina u oxibutinina), resultando dicha combinación muy adecuada para disminuir la inestabilidad vesical (140).

Su empleo rutinario está limitado por los importante efectos anticolinérgicos que posee a nivel sistémico, en especial sobre el músculo cardiaco al que deprime, lo que la hace inapropiada en ancianos.

Otro grupo de fármacos con acción inhibitoria sobre la contractilidad vesical son los antagonistas de la síntesis de prostaglandinas.

La acción de las prostaglandinas como neurotransmisores parasimpáticos excitadores no muscarínicos en la contracción vesical fue comentada al tratar la neurofisiología miccional (41,51); su inhibición explicaría la mejoría sintomática en pacientes con inestabilidad vesical a los que se administró indometacina o bromocriptina (141).

Al ser medicamentos no selectivos originan efectos secundarios importantes que limitan su uso mayoritario.

Son los agentes anticolinérgicos y los relajantes musculotrópicos con acción antimuscarínica asociada, los fármacos más frecuentemente empleados para el tratamiento de la inestabilidad vesical (100,142).

La atropina y los compuestos con acción atropínica disminuyen la hiperreflexia del detrusor, sea cual sea su etiología (143,144). Aunque la mejoría clínica de los pacientes suele ser importante, la disminución de presiones que se observan en los estudios urodinámicos, a veces, es parcial; ello se explicaría por la existencia de neurotransmisores excitadores no muscarínicos distintos a la acetilcolina, responsables de la llamada "resistencia a la atropina" (55).

La droga anticolinérgica por excelencia es un alcaloide natural, el sulfato de atropina. Su acción anticolinérgica inespecífica es responsable de importantes efectos secundarios (sequedad de boca, midriasis, cicloplejia, taquicardia, disminución de la motilidad gastrointestinal...) que condicionan su escasa utilización.

Las drogas anticolinérgicas actualmente empleadas son compuestos semisintéticos, derivados del amonio cuaternario, cuyos efectos secundarios sintémicos son menos importantes que los de la atropina.

El agente oral mas utilizado, tambien por nosotros, ha sido el bromuro de propantelina (13,99). Según Levin y col (53) es el fármaco oral con potencia antimuscarínica mas próxima a la de la atropina. Para Yodfat (145) su interés farmacológico radica en su marcado organotropismo hacia el aparato urinario y digestivo . Sólo ocasionalmente produce efectos colaterales indeseables, como sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria o estreñimiento. Su intoxicación origina un cuadro de bloqueo colinérgico parecido al de la atropina.

La dosis habitualmente empleada es 45-60 mgrs. repartidos en tres tomas orales diarias. Blaivas y col. (94,143) incrementaban esta dosis cada 3-4 dias hasta la desaparición de las molestias o hasta la aparición de efectos indeseables, manteniéndola durante un mes. Si tras dicho periodo el volumen residual era superior al 50% del volumen inicial procedian a cateterizaciones intermitentes. Schoenberg y col. (99) sustituyeron la cateterización intermitente por la administración de diacepan o fenoxibenzamina, intentando con ello relajar los esfínteres uretrales.

Otros anticolinérgicos menos utilizados son la metantelina y el bromuro de emepromio, éste más efectivo cuando se administra por via intramuscular debido a su escasa absorción oral (146).

Los relajantes musculotrópicos o antiespasmódicos son un grupo de fármacos depresores directos del músculo liso. Su acción se realiza en un lugar metabólicamente distal al receptor colinérgico (147). Algunos elementos de este grupo de fármacos asocian cierta actividad antimuscarínica y anestésica local (148), propiedades que añadidas a la relajante muscular primaria potencian su efecto inhibitorio sobre la contractilidad vesical.

La droga antiespasmódica mas utilizada es el cloruro de oxibutinina. Químicamente, es una amina terciaria que in vitro muestra una actividad antimuscarínica 35 veces menor que la atropina (149). Farmacológicamente se le reconocen cuatro efectos, espasmolítico, anticolinérgico, analgésico sistémico y anestésico local.

Los primeros trabajos aparecidos con esta droga se remontan a 1.972 de la mano de Diokno y Lapidés (148) quienes confirmaron su mayor eficacia clínica sobre vejigas neurógenas no inhibidas en comparación con la propantelina. Estudios posteriores han corroborado sus resultados (142,150,151), haciendo del cloruro de oxibutinina la droga mas utilizada actualmente en los estados de inestabilidad vesical.

Luque Arana y Perales (152) encuentran un 50% de mejoría urodinámica al desaparecer o disminuir la inestabilidad.

Según Lish y col. (153) se comporta como un buen antiespasmódico musculotrópico, con moderados efectos anticolinérgicos y de excelente tolerancia.

El preparado se administra por vía oral, se absorbe bien por el tracto digestivo y su pico máximo se alcanza en 2 horas. La dosis habitual es 5 mgrs. 2-3 veces al día, debiéndose alcanzar esta de forma progresiva hasta encontrar la dosis beneficio/tolerancia mas adecuada. Entre sus efectos secundarios destacan la sequedad de boca, trastornos digestivos, visión borrosa y cierta dificultad miccional, todos en relación a sus efectos anticolinérgicos.

Otros fármacos menos utilizados de este grupo son el flavoxate y la dicloverina.

El grupo de enfermos portadores de detrusor hiporrefléxico aislado o los que presentando conjuntamente una patología esfinteriana necesitan una actuación sobre la dinámica vesical, pueden beneficiarse de un gran número de opciones terapéuticas encaminadas a aumentar la contractilidad de detrusor o incrementar la presión intravesical (tabla nº 27).

---

TABLA Nº 27  
FARMACOS QUE INCREMENTAN LA CONTRACTILIDAD VESICAL

- Agentes parasimpáticomiméticos.
  - Prostaglandinas.
  - Bloqueantes de inhibición:
    - \* Antagonistas alfa-adrenérgicos.
    - \* Antagonistas de los opiáceos.
-

En nuestro estudio, al igual que en los casos de hiperreflexia vesical, la terapia medicamentosa fue la habitualmente utilizada, dejando las técnicas físicas de estimulación vesical y la realización de cateterismos intermitentes como medidas de apoyo a las anteriores.

Del conjunto de fármacos mostrados en la tabla nº 27, los parasimpaticomiméticos son los mas utilizados y eficaces en el tratamiento de los estados de hiporreflexia vesical.

Los parasimpaticomiméticos son fármacos con acción sobre las terminaciones colinérgicas, produciendo estimulación de las mismas. Se dividen en directos e indirectos según el mecanismo productor de dicha estimulación. Los directos estimulan los receptores colinérgicos del órgano efector de forma parecida a la acetilcolina, es decir, uniéndose sobre los receptores postsinápticos. Los indirectos, provocan inhibición de las colinesterasas intersinápticas, impidiendo con ello la degradación de la acetilcolina que incrementa su concentración con aumento subsiguiente del tono parasimpático (133).

A la hora de escoger cual de los muchos fármacos parasimpaticomiméticos seria el mas apto para nuestras necesidades, debemos tener en cuenta varios factores:

1.- Nuestro fármaco debe tener una acción predominantemente sobre los receptores colinérgicos de la musculatura lisa, es decir, tener efectos farmacológicos muscarínicos en contraposición a los localizados en la placa neuromotriz del músculo estriado y en ganglios vegetativos, que originan efectos nicotínicos. Con ello se evitaran importantes efectos indeseables, en especial

sobre el sistema cardiovascular al que deprimen (pilocarpina, metacolina, fisostigmina, neostigmina, edrofonio, carbacol).

2.- El efecto del producto debe ser duradero. La mayoría de fármacos parasimpaticomiméticos directos son rápidamente hidrolizados por las colinesterasas intersinápticas (específicas) o sistémicas (inespecíficas), reduciéndose su tiempo de acción.

3.- Debe tener una buena difusibilidad tisular.

Analizados los factores anteriores, el fármaco parasimpaticomimético mas activo, específico y mejor tolerado para utilizar en enfermos con detrusores arrefléticos o hiporrefléticos es el cloruro de betanechol (13,103,154). Para McGuire y Savastano (100) los estados de arreflexia vesical son mejor tratados con sesiones de cateterización intermitente, obteniendo unos resultados positivos del 75%.

Philp y col. (155) compararon los efectos del betanechol y del carbacol sobre el vaciamiento vesical. Según estos autores, la administración oral de 4 mgrs. de carbacol produjo una respuesta urodinámica superior a la observada con 50 mgrs. de betanechol sin aparente incremento de los efectos secundarios. La limitación de su uso generalizado se debe a los efectos nicotínicos que produce, causados en parte por liberación de acetilcolina endógena en las terminaciones colinérgicas (133).

El betanechol se utiliza bajo la forma de cloruro, estando comercializado en nuestro país con el nombre de Myohermes. Farmacológicamente es un éter de un compuesto similar a la colina, químicamente conocido como "cloruro carbonato de la 2-hidroxi-propil-trimetil-amino".

De entre los agentes con acción similar a la acetilcolina es el único que resiste la acción de las colinesterasas específicas e inespecíficas y presenta asimismo, una actividad mas o menos selectiva sobre músculo vesical e intestinal (132). Su actividad cardiovascular es muy discreta, menos que la del carbacol y carece prácticamente de efectos nicotínicos (133).

Entre sus indicaciones urológicas destacan la retención postoperatoria o puerperal, donde se ha recomendado su administración subcutánea, y en arreflexia o hiporreflexia vesical de causa neurógena.

Urodinámicamente aumenta el tono del detrusor produciendo una contracción suficiente para iniciar la micción y vaciar la vejiga.

La dosis empleada por nosotros es de 20 a 60 mgrs. diarios, administrada oralmente de forma progresiva hasta alcanzar el efecto deseado.

Completado el tratamiento de nuestros pacientes, la sintomatología miccional desapareció en la mitad de ellos (51,1%), mejoró en el 42,2% y permaneció e incluso empeoró en el restante 6,7%.

Los resultados publicados sobre efectividad terapéutica oscilan entre el 73,9% de McGuire y Savastano (100) y el 83% de Blaivas y col. (94); en ambos casos el tratamiento fue aplicado basándose en parámetros urodinámicos registrados previamente.

## **7.-CONCLUSIONES**

Una vez analizados los datos obtenidos y comparados con la bibliografía reseñada, extraemos de nuestro estudio las siguientes conclusiones:

1) Existió un alto porcentaje de sintomatología miccional en estos enfermos. Creemos se debe a que fueron mayoritariamente remitidos cuando aquella estaba presente.

2) La duración de la esclerosis múltiple no condicionó en nuestro estudio una mayor incidencia de complicaciones urológicas. Es de resaltar, no obstante, que los asintomáticos tenían menos de 5 años de evolución.

3) La sintomatología mas frecuente ha sido la irritativa, mas acusada en enfermos con mayor lesión neurológica.

4) En nuestro estudio, los síntomas irritativos y mixtos dominaron en pacientes con afectación predominantemente piramidal. Cuando la lesión afectó a vías y centros cerebelosos la sintomatología mas frecuente fue la obstructiva.

5) En el estudio urodinámico de estos pacientes existió mas afectación del detrusor que del esfinter.

6) El detrusor hiperrefléxico ha sido el patrón cistomanométrico mas frecuente, incrementándose paralelamente al grado de afectación neurológica. se incrementó paralelamente al grado de afectación neurológica.

7) Los detrusores hiperrefléticos se asociaron mayoritariamente con síntomas irritativos. Los hiporrefléticos con obstructivos.

8) En nuestra revisión, la disfunción de esfínteres fue mas numerosa en pacientes con menor daño neurológico y/o menor duración de la enfermedad.

9) Las disfunciones esfinterianas condicionaron molestias miccionales en todos los enfermos, dominando las irritativas.

10) El tratamiento instaurado, farmacológico o instrumental, estuvo en función de los hallazgos urodinámicos. La respuesta terapéutica fue buena en el 51,1% de los casos, regular en el 42% y mala en el 6,7%.

11) La urodinámica aporta rigor en el diagnóstico y utilidad terapéutica en el estudio de la sintomatología de estos enfermos. La efectividad del tratamiento pasa del 30% al 93,3% de los enfermos cuando se instituye sobre la base de un estudio urodinámico completo.

12) El mantenimiento o consecución de un estado de bajas presiones vesicales ha sido el fundamento de nuestro protocolo terapéutico. Por ello, en enfermos con disfunciones esfinterianas, disinergias o hipertónicas, asociadas o no a alteraciones del detrusor nuestra principal preocupación fue descender las elevadas presiones uretrales existentes, bien con medicación alfa-bloqueante o con esfinterotomía si el resultado no era el deseado.

13) La mejor respuesta al tratamiento, con el 85,7%, la hemos tenido en las esclerosis múltiple mixtas. La peor en las formas por brotes con el 37,5%.

14) No se encontró correlación entre la duración de la esclerosis múltiple y la respuesta al tratamiento instaurado.

15) En nuestro estudio los mejores porcentajes de buenos resultados terapéuticos se registraron en pacientes con mayor grado de afectación neurológica, posiblemente desde el punto de vista subjetivo del paciente.

16) Los fármacos mas utilizados fueron los alfa-bloqueantes con el 64%. Se administraron sólo o combinados a colinérgicos o anticolinérgicos según el comportamiento vesical del paciente.

17) Con los alfa-bloqueantes obtuvimos unos buenos resultados en el 93,6% de las disfunciones esfinterianas. Tan sólo en el 6,4% de ellas fue necesario realizar una esfinterotomía endoscópica.

## 8.-BIBLIOGRAFIA

1.- Poser Ch.: M. Diseases of the Myelin Sheath. En.:Beker, ed. Clinical Neurology. Hagerstown MD, Harper and Row Publishers, 1.978; vol. 2, 25.

2.- Walton, J. Sir: Brain's Diseases of the nervous system. Butler and TANNER Ltd. London, 1.985.

3.- Kurtzke J.F., Kurland L.T., Goldberd I.D.: "Mortality and migracion in multiple sclerosis". Neurology 1.971; 21:1. 186-1.197.

4.- Alter M., Kurtzke J.F.: "The epidemiology of multiple sclerosis". Springfield, Charles C. Thomas, 1.968.

5.- Baun H.M., Rothschild B.B.:" The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis". Ann. Neurology. 1.981/ 10:420-428.

6.- Walsman B.H.: "Current Frends in multiple sclerosis research". Immunology Today 1.981; 2:87-93.

7.- Lisak R.P.: Multiple sclerosis: "Evidence for inmunopathogenesis". Neurology 1.980; 30:90-105.

8.- Fog, T.: "Topographic distribution of plaques in the spinal cord in multiple sclerosis". Arch. Neurol. Psychiat., 63:382, 1.950.

9.- Oppenheimer, D.R.: "The cervical cord in multiple sclerosis". Neuropath. Appl. Neurobiol., 4:151, 1.978.

10.- Oppenheimer, D.R.: "Desmyelinating Disease". En: Blackwood W., Corselles J., ed. Greenfield's Neuropathy, 3ª edic. Edimburgo: Arnold, 1.976.

11.- Shumacher, G.A. (Chairman)(1.965). "Problems of experimental trial of therapy in multiple sclerosis. Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis". Annals of the New York Academy of Sciences, 122:552-568.

12.- Rose A., Ellison G., Myers L., Tourtenotte W.: "Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis". Neurology 26:20-22. 1.976.

13.- Blaivas, J.G.: "Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis". Neurology 30 (2):12-18. July 1.980.

14.- Tanagho, E.A.: "Anatomy and physiology of the urethra". En: Urinary Incontinence Caldwell, K.P.S. Grunne-Stratton. New York. London. 1.975.

15.- Tanagho, E.S.; Smith, D.R.: "The anatomy and function of the bladder neck". Br. J. Urol. 38:54. 1.966.

16.- Hutch, J.A.: "The internal urinary sphincter: a double loop system". J. Urol. 105:375. 1.971.

17.- Gil Vernet, S.: Patología Urogenital, 2ª Ed. Paz Montalvo. Madrid. 1.953.

18.- Heiss, R.:" Ueber den esphinter vesicalis internos. Virchow". Arch. Pathol. Anat. 367. 1.915.

19.- Hutch, J.A.: "A new theory of the anatomy of the internal urinary sphinter and the physiology of micturition. The urinary sphinterio mechani". J. Urol. 97:705. 1.966-1.967.

20.- Hutch, J.A.: "A new theory of the anatomy of the internal urinary sphinter and the physiology of micturition. The base plate". J. Urol. 96:182. 1.966.

21.- Gosling, J.A.:" Estructuras de vias urinarias bajas y suelo pélvico". Ginecologia y Obstetricia. Temas actuales, 2:314-322. Interamericana, 1.985.

22.- Huisman, A.B.:" Aspects on the anatomy of the female urethra with special relacion to urinay continence". Contr. Gynec. Obstet. 10:1-13. 1.983.

23.- Richter, K.:" Die operative Anatomie des Blasenverschlusses und ihre Bedeutung fürdie vaginale Operation der Stressinkontinenz". Geburts Frauenheilh 48:541-550. 1.988.

24.- Hanke, P.; Jonas, D.; Weber, W.: "Polarization optic investigations on the anatomy of the bladder neck and vesical fundus in women". Urol. Int. 41:121-132. 1.986.

25.- Renaud, R.; Serment, H.; Ritter, J.; Bohler, J.L.; Eberst, R.; Gamere, M.; Jacquetin, B. y Serment, G.: "Les incontinenes urinaires cher la femme". Masson. Paris. 1.980.

26.- Rud, T.; Westby, M.; Ulmsten, V.: "Initiation of micturition". J. Urol. Nephrol. 13:259-264. 1.979.

27.- Asmussen, M.; Ulmsten, U.: "On the physiology of continence and pathophysiology of stress incontinence in the female". Contr. Gynec. Obstet. 10:32-50. 1.983.

28.- Grangel, J.L.: "Investigaciones sobre los mecanismos fisiopatológicos de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Estudio del perfil de presión uretral". Tesis doctoral. Valencia 1.983.

29.- Archimbaud, J.P.: "Anatomie et Physiologie de la vessie et de ses sphinters. Hydrodynamique elementaire de la miction". En: Les Dysfonctionnements vesico-sphincterienes neurologiques. Masson. Paris, 1.974.

30.- Archimbaud, J.P.: "L'incontinence urinaire cher la femme". Ann. d'Urol. 11:52-78. 1.977.

- 31.- Gil Vernet, S.: "Morphology and function of vesico-prostato uretral musculature". Canova edit. Trévisé, 1.968.
- 32.- Gosling, J.: "The structure of the bladder and urethra in relation to function". Urol. Clin. North America 6:31-38. 1.979.
- 33.- Tanagho, E.A.: "Vesicourethral Dynamics". En: Urodynamics. Upper and lower urinary tracts. El Sutreyer, W., Melchior, J. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, 1.973.
- 34.- Martínez Agulló, E.: "Vejiga Neurógena: Neurourología y urodinámica." Ed. Graficuatre, S.L. Alzira (Valencia), 1.983.
- 35.- Hartl, M.: "Anatomy of the bladder and urethra, their sphinter mechanism and their supports". En: Gynecological Urology. Youssef, A.F. Charles, C. Thomas. Springfield, 1.960.
- 36.- De Lancey, J.O.L.: "Structural aspects of the extrinsic continence mechanism". Obst. Gynecol. 68:91-97. 1.986.
- 37.- McGuire, E.J.: Urol. Clin. North Am. 6:39-49. 1.979.
- 38.- Zacharin, R.F.: "Stress incontinence of urine". Harper, New York, 1.972.
- 39.- Milley, P.S.; Nichols, D.H.: "The relationship between the pubo-urethral ligaments and the urogenital diaphragm in the human female". Anat. Rec. 170:281-292. 1.971.

40.- Westby, M.; Asmussen, M.; Ulmsten, U.: "Location of maximum intraurethral pressure related to urogenital diaphragh in the female subje<sup>t</sup> as studied by simultaneous uretrocytometry and voiding urethrocytography". Am. J. Obstec. Gynecol. 144:408-412. 1.982.

41.- Theobald R.J.: "The effect of ANA PP3 on inhibition of pelvic nerve induced contractions of the cat urinary bladder". Eur. J. Pharmacol., 120, 351. 1.986.

42.- McGuire E.J.: "Clinical evaluation and treatment of neurogenic vesical dysfunction". En: International Perspectives in Urology. pp. 1-15.(Libertino J.,ed.). Baltimore. 1.984.

43.- Mahomy, D.T.; Laferte, R.D. and Blais, D.J.: "Integral storahe and voiding reflexers". Urol. 9:95. 1.977.

44.- Bradley, W.E.; Rockswold, G.L.; Timm, G.W. and Scott, F.B.: " Neurology of micturition". J. Urol. 115:481. 1.976.

45.- Bradley, W.E. and Teague, C.: " Innervation of the vesical detrusor muscle by the ganglia of the pelvic plexus" Invest. Urol. 6:251. 1.968.

46.- Bradley, W.E. and Teague, C.T.: "Hypogastric and pelvic nerve activity during the micturition reflex". J. Urol. 102:438. 1.969.

47.- Bradley, W.E.; Timm, G.W. and Scott, F.B.: "Innervation of the detrusor muscle and urethra". Urol. Clin. North Am. 1:3. 1.974.

48.- Kuru, M.; Koyama, Y. and Kurati, T.: "The bulbar vesico-relaxer center and the bulbosacral connections arising from it". J. Comp. Neurol. 115:15. 1.960.

49.- Kuru, M.; Makuya, A. and Koyama, Y.: "Fiber connections between the mesencephalic micturition facilitatory area and the bulbar vesico-motor center". J. Comp. Neurol. 117:161. 1.961.

50.- Kuru, M.: "Nervous control of micturition". Physiol. Rev. 45:425. 1.965.

51.- Harrison, J.H.; Gittes, R.F.; Permuter, A.D.; Stamey, T.A.; Walsh, P.C.: Campbell's Urology. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 1.978.

52.- Bors, E.; Comarr, A.E.: "Neurologycal urology". Karger, Basel. 1.971.

53.- Levin, R.; Staskin, D.; Wein, A.: "The muscarinic cholinergic binding kinetics of the human urinary bladder". Neurouro. Urodynam., 1, 221. 1.982.

54.- Wein, A.J.; Levin, R.M.; Barrett, D.M.: "Voiding function: relevant anatomy, physiology and pharmacology". En: Adult and Pediatric Urology. pp. 800-862 (Gillenwater, J.; Grayhack, J.; Howards, S. et al. eds.). Chicago: Yearbook Medical. 1.987.

55.- Kinder, R.B.; Mundy, A.R.: "Atropine blockade of nerve mediated stimulation of the human detrusor". Br. J. Urol., 57, 418. 1.985.

56.- Burnstock, G.: "The changing face of autonomic neurotransmission". Acta Physiology Scand., 126,67. 1.986.

57.- Weiner, N.; Taylor, P.: "Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous system". En: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of therapeutic. 66-99. (Gilman, A.G.; Goodman, L.S.; Rall, T.W. et al.). New York: Macmillan. 1.985.

58.- Nordling, J.; Meyhoff, H.; Hald, T.: " Sympatholytic effect on striated urethral sphincter. A peripheral or central nervous system effect?". Scand. J. Urol. Nephrol., 15,173. 1.981.

59.- Gajewski, J.; Downie, J.; Awad, S.: "Experimental evidence for a central nervous system site of action in the effect of alpha adrenergic blockers on the external urethral sphincter". J. Urol., 133,403. 1.984.

60.- Oliver, J.F.; Bradley, W.E.; Fletcher, T.F.: "Spinal cord distribution of the somatic innervation of the external urethral sphincter of the cat". J. Neurology Sci., 10,11. 1.970.

61.- Bradley, W.E.: "Physiology of the urinary bladder". Urology Campbell's WB. Saunder Company. Philadelphia, 1.986.

62.- Smith's General Urology. Emil, A.; Tanagho, Jack, W. McAninch. Editorial El Manual Moderno S.A. Mexico D.F. 1.989.

63.- Urodinámica Clínica. Salinas, J.; Romero, J.; Perales, J. Vector Ediciones, S.A. Madrid 1.989.

64.- Siroky, M.B.; Olsson, C.A.; Krane, R.J.: "Flow rate monogram. 1. Development". J. Urol. 122, 665-668. 1.979.

65.- Pena Outeiriño, J.M.; Leal López, A.: "La Urodinámica en la Patología uretral". Reunión Regional Andaluza de la Asoc. Esp. Uro. Tomo V. Nº4, 585,593. 1.981.

66.- Abrams, P. and Torrens, M.: "Urine flow studies". Urologic Clinics of North America, 6:71. 1.979.

67.- Kondo, A.; Susset, J.G.: "Physical properties of the urinary detrusor muscle. A mechanical model based upon the analysis of stress relaxation curve". J. Biomech. 6:141. 1.973.

68.- Bates, C.P.: "A clinical study of the dynamic of voiding and schincter mechanism". Am. R. Coll. Surg. Engl. 59:18. 1.971.

69.- Bates, C.P.: "Continence and incontinence. A clinical study". Ann. Roy. Coll. Surg. England 49:3. 1.971.

70.- Blaivas, Jerry, G.: "The neurophysiology of micturition: clinical study of 550 patients". J. Urol. 127:958. 1.982.

71.- Blaivas, J.; De la Roche, R.: "Impaired urinary flow rate: The distinction between bladder outlet obstruction and poor detrusor contractility". Communication, American Urological Association. Atlanta, Georgia. 1.985.

72.- Boyarsky, S. and Laboy, P.: "Current status of the urethral pressure profile as a urodynamic test". Mayo Clin. Proc., 51:359. 1.976.

73.- Brown, M.; Wickham, J.E.A.: "The urethral pressure profile". Brit. J. Urol. 51:211-214. 1.969.

74.- Harrison, N.W.; Constable, A.R.: "Urethral pressure measurement: a modified technique". Brit. J. Urol. 42:229-233. 1.970.

75.- Asmussen, M.: "Intraurethral pressure recording. A comparison between tip transducer catheters and open en catheter with constant flow". Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 10: 1-6. 1.976.

76.- Meunier, P.; Mollard, P.: "Urethral pressure profile in children: a comparison between perfused catheters and micro-transducers, and a study of the usefulness of urethral pressure profile measurement in children". J. Urol. 120:207-210. 1.978.

77.- Bates, C.P. et al.: "First report on the standarization of terminology of lower urinary tract function". Br. J. Urol. 48:39. 1.976.

78.- Bates, C.P. et al.: "Second report on the standarization lf termonology of lower urinary tract function". Br. J. Urol. 49:207. 1.977.

79.- Bates, C.P. et al.: "Third report on the standarization of terminology of lower urinary tract function". Br. J. Urol. 52:348. 1.980.

80.- Anderson, R.J.; Lewis, P.; Howells : "Urethral stress testing: a comparison of the fluid bridge (flow) test and a stress pressure profile test. Procedings of the Internacional Continenca Society (Leiden), p. 112-13. 1.982.

81.- Gonzalez Hidalgo, M.; Franco, C.; Salinas, J.; Espinar, J.; Nart, M.G.; Toledano, M.; Valls, A.: "Valoración neurofisiológica en pacientes con disfunción vésico-uretral". Comunicación en el XXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica. Barcelons, 1.986.

82.- Maizels, M.; Firlit, C.F.: "Pediatric Urodynamics. A clinical comparison of surface versus needle pelvic floor/external sphincter electromyography". J. Urol. 122:518. 1.979.

83.- Yalla, S.V.; Rossier, A.B. and Fam, B.A.: "Dyssynergic vesicourethral responses during bladder rehabilitation in spinal cord injury patients effects of suprapubic percussion, Crede and bethanecol chloride", J. Urol. 115:575. 1.976.

84.- Diokmo, A.C.; Kofr, S.A. and Bender, L.F.: " Periurethral striated muscle activity in neurogenic bladder dysfunction". J. Urol. 112:743. 1.974.

85.- Gil Vernet, S.: "Innervation somatique et vegetative des organes genito-urinaires". J. Urol. Nephrol. 70:44. 1.974.

86.- Nordling, J. and Meyhoff, H.H.: "Dissociation of urethral and sphincter activity in neurogenic bladder dysfunction". J. Urol. 122:352-356. 1.979.

87.- Bates, P. and at.: "Fourth report on the standarisation related of terminology of lower urinay tract function. Terminology related to neromuscular dysfunction of lower urinay tract". Br. J. Urol. 53:333. 1.981.

88.- Awad, S. et. al.: "Relationship between neurological and urological status in patients vith Multiple Sclerosis". J. Urol. 132: 499-502. 1.984.

89.- Perkash, I.: "Pressor response during cystomanometry in spinal injury complicated with detrusor sphincter dyssynergia". J. Urol. 121:779. 1.979.

90.- Lapidés, J.; Friends, C.R.; Ajemian, E.P. and Rens, W.S.: "Denervation supersensitivity as a test for neurogenic bladder". Surg. Gynecol. Obstet.. 114:241. 1.962.

91.- Blaivas, J.G.; Scott, A.M. and Labib, K.B.: "Urodynamic evaluation as neurologic test of sacral cord function". Urology, 13:682. 1.979.

92.- Blaivas, J.G.; Labib, K.B.; Michalik, S.J. and Zayed, A.H.: "Failure of bethanechol denervation supersensitivity as a diagnostic aid". J. Urol. 123:199. 1.980.

93.- Salinas, J.; Bustamante, S.; Laborda, E.; Cuve, E.; Corval, J.: "Insuficiencia del test del betanechol en el diagnóstico de disfunción neurógena véscouretral tipo neurona motora inferior. Técnicas urodinámicas alternativas". Arch. Esp. Urol., 40, 7. 485-490. 1.987.

94.- Blaivas, J.G.; Bhiman, G.; Labib, K.B.: "Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis". J. Urol. 122:342. 1.979.

95.- Merrill, D.C.; Bradley, W.E. and Markland, C.: "Air cystometry I. Technique and definition of terms". J. Urol. 106:678. 1.971.

96.- Merril, D.C.; Bradley, W.E. and Markland, C.: " Air cystometry II. A clinical evaluation of normal adults". J. Urol. 108:85. 1.977.

97.- Bradley W. et al.: "Cystometric and sphincter abnormalities in multiple sclerosis". Neurology, 23:1131. 1.973.

98.- Beneton, C.: "Aproximación terapéutica y reeducación de los distintos tipos de neurovejigas - Esclerosis Múltiple, problemas diarios y readaptación, nueve años de experiencia del Centro médico Germaine Revel". 77-82. 1.988.

99.- Schoenberg, H.W.; Gutrich, J.; Banno, J.: "Urodynamic patterns in multiple sclerosis". The Journal of Urology, 122:648-650. 1.979.

100.- McGuire, E.J. and Savastano, J.A.: "Urodynamic findings and long-term outcome management of the patients with multiple sclerosis induced lower urinary tract dysfunction". J. Urol. 132:713-715. 1.984.

101.- Gonor, S.E.; Carroll, D.J.; Metcalfe, J.B.: "Vesical dysfunction in multiple sclerosis". Urology, 25:429-431. 1.985.

102.- Wheeler, J.S.; Siroky, M.B.; Pavlakis, A.J.; Goldstein, I. and Krane, R.J.: "The changing neurologic pattern of multiple sclerosis". The Journal of Urology, 130:1.123-1.126. 1.983.

103.- Philp, T.; Read, D.J. and Higson, R.H.: "The urodynamic characteristics of multiple sclerosis". British Journal of Urology, 53:672-675. 1.981.

104.- Miller, H.; Simpson, C.A. and Yeates, W.K.: "Bladder dysfunction in multiple sclerosis". Brit. Med. J., 1:1265. 1.965.

105.- Conejero Sugrañes, J.; Chavarria Mendoza, J.; Bori, I.; Ahmad Hinnaoui, A.: "La urodinámica en la esclerosis múltiple". En: "Urodinámica aplicada". 173-177. Ed. MCR, Barcelona, 1.987.

106.- Navarro G. y col.: "Bladder disturbances in multiple sclerosis patients. A cystomanometrical study". International Multiple Sclerosis Conference Rome. Monduzzi Ed. Sept. 1.988.

107.- Sarrias Lorenz, F.; Abad Gairín, C; Boran Durán, A.; Idoipe Tomas, J.I.; Prats López, J.; Prera Vilaseca, A.: "Alteraciones urológicas en la esclerosis múltiple". En: "Urodinámica aplicada", 183-186. Ed. MCR. Barcelona 1.987.

108.- Andersen, J.T. and Bradley, W.E.: "Abnormalities of detrusor and sphincter function in multiple sclerosis". Brit. J. Urol., 48:193. 1.976.

109.- Andersen, J.T.; Bradley, W.E.: "Bladder and urethral innervation in multiple sclerosis". British Journal of Urology, 48, 239-243. 1.976.

110.- Miller, M.; Simpson, C.A. and Yeates, W.K.: "Bladder dysfunction in multiple sclerosis". Brit. Med. J., 1:1.265. 1.965.

111.- Serra Escorihuela, M.; Burguera Hernández, J.A.; Martínez Agulló, E.; Cuello Villaverde, E.; Soler Fernández, A.; Coret Ferrer, F.: "Alteraciones de los esfínteres y de la función sexual de los pacientes afectos de esclerosis múltiple, en relación con la escala de estado de incapacidad (EEI) y la escala de estado de disfunción (EED) del dossier mínimo de invalidez". Urodinámica Aplicada, Vol.1, Nº 3 (113-118). Septiembre 1.988.

112.- Leriche, A.; Leriche, B.: "La cirugía neurológica en la esclerosis múltiple. Esclerosis múltiple, problemas diarios y readaptación. Nueve años de experiencia del Centro Médico Germaine Revel-Mornant (Francia) 1.988.

113.- Ritter y Grabner, F.: "Die Zysthometrische Untersuchung des Multiple Sklerose Krauken". Dtsch. Méd. Wschr., 93:1.942; 1.968.

114.- Bradley, W.E.: "Urinary bladder dysfunction in multiple sclerosis". Neurology, 28:52, 1.978.

115.- Awad, S.A.; Wilson, J.W.; Fenemore, J. and Kiruluta, H.G.: "Dysfunction of the detrusor and urethra in multiple sclerosis: the role of drug therapy". Canad. J. Surg., 25:259, 1.982.

116.- Jameson, R.M.: "Multiple sclerosis and the urinary tract". Practitioner, 218:91. 1.977.

117.- Piazza, D.H. and Diokno, A.C.: "Review of neurogenic bladder in multiple sclerosis". Urology, 14, 33-35, 1.979.

118.- Petersen, T.; Pedersen, E.: "Neurourodynamic evaluation of voiding dysfunction in M.S.I.". Proceedings, XIII Annual Meeting, 316-317, Aachen. 1.983.

119.- Jerzy B. Gajewski and Said A. Awad: "Oxibutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hiperreflexia". The Journal of Urology, 135:966-968, 1.986.

120.- Poppel H.V.; Ketelaer, P.; Van De Weerd, A.: "Interferential therapy for detrusor hyperreflexia in multiple sclerosis". Urology, 25, 607-612. 1.985.

121.- Summer, J.L.: "Neurogenic bladder in the woman with multiple sclerosis". J. Urol., 120:555. 1.985.

122.- Ramírez, D.; Guzmán, J.M.; Mabilia, O.; Becher, E.: "Vejiga neurogénica en la esclerosis múltiple, tratamiento con Cl. de oxibutinina". En: "Urodinámica aplicada", 179-182. Ed. MCR; Barcelona 1.987.

123.- Goldstein, I.; Siroky, M.B.; Sax, D.S. and Krane, R.J.: "Neurourologic abnormalities in multiple sclerosis". J. Urol., 128:541. 1.982.

124.- Smith, C.R.; Aisaen, M.L.; Scheinberg, L.: "Syntomatic management of multiple sclerosis". Multiple Sclerosis. Ed. Mc. Donald. London, 1.986.

125.- Blaivas, J.G.; Labik, K.L.; Bauer, S.B. and Retik, A.B.: "A new approach to electromyography of the external urethral sphincter". J. Urol., 117:773. 1.977.

126.- Vereeken, R.L. and Verduyn, H.: "The electrical activity of the paraurethral and perineal muscles in normal and pathological conditions". Brit. J. Urol., 42:457. 1.970.

127.- Donker, D.J.; Ivanovici, F. and Noach, E.L.: "Analyses of the urethral pressure profile by means of electromyography and the administration of drugs". Brit. J. Urol., 44:180. 1.972.

128.- Blaivas, J.G.; Labib, K.L.; Bauer, S.B. and Retid, A.B.: "Changing concepts in the urodynamic evaluation of children". J. Urol., 117:778. 1.977.

129.- Blaivas, J.G. and Labib, K.B.: "Acute urinary retention in women. Complete urodynamic evaluation". Urology, 10:383. 1.977.

130.- Siroky, M.B. and Krane, R.J.: "Neurologic aspects of detrusor sphincter dyssynergia, with reference to the guarding reflex". J. Urol., 127:953. 1.982.

131.- Krane, R.; Olsson, C.: "Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction II. Clinical considerations". J. Urol., 110:653. 1.973.

132.- Wein, A.J.: "Pharmacology of the bladder and urethra". En Surgery of Female Incontinence, pp. 229-250. (Stanton, S.L.; Tanagho, E.A., eds.). New York: Springer Verlag.

133.- Leal López, A.: "Tratamiento de la enuresis por Biofeedback". Tesis doctoral. Sevilla 1.988.

134.- Ferrie, B.G.; Paterson, P.J.: "Phenoxybenzamine in prostatic hypertrophy: a double blind study". Br. J. Urol., 59:63. 1.987.

135.- Hackler, R.; Broecker, B.; Klein, F. y col.: "A clinical experience with dantrolene sodium for external urinary sphincter hypertonicity in spinal cord injury patients". J. Urol., 124:78. 1.980.

136.- Florante, J.; Leyson, J.; Martín, B; y col.: "Baclofen in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergy in spinal cord injury patients". J.Urol., 124:82. 1.980.

137.- Andersson, K.E.; Sundwall, A.; Ulmstein, U.: "Terodilene in the treatment of urinary frequency and motor urge incontinence". Scand. J. Urol. Nephrol., 87; 5,61. 1.984.

138.- Ekman, G.; Andersson, K.E.; Rud, T. et al.: "A double blind-crossover study of the effects of xerodiline in women with unstable bladder". *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 46; 39. 1.980.

139.- Castleden, C.; George, C.; Redwick, A. et al.: "Imipramine: a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly". *J. Urol.*, 125, 218. 1.981.

140.- Raezer, D.M.; Benson, G.S.; Wein, A.J. et al.: "The function approach to the management of the pediatric neuropathic bladder: A clinical study". *J. Urol.*, 117:649. 1.977.

141.- Cardozo, L.; Stanton, S.: "A comparison between bromocriptine and indomethacin in the treatment of detrusor instability". *J. Urol.*, 123:399. 1.980.

142.- Jerzy, B. Gajewski and Said A. Awad: "Oxybutin versus Propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia". *The Journal of Urology*, 135:966-968. 1.986.

143.- Blaivas, J.; Labib, K.; Michalik, S. et al.: "Cystometric response to propanetheline in detrusor hyperreflexia: Therapeutic implications". *J. Urol.*, 124:259. 1.980.

144.- Jensen, D. Jr. : "Pharmacological studies of the uninhibited neurogenic bladder". *Acta Neurol. Scand.*, 64:175. 1.981.

- 145.- Yodfat, Y.: "Treatment of enuresis". Lancet, 1:368. 1.966.
- 146.- Rich, A.E.S.; George, C.F.; Castleden, C.M. y col.: "A second look at emepronium bromide in urinary incontinence". Lancet, 1:504. 1.977.
- 147.- Finkbeiner, A.E.; Welch, L.; Bissada, N.: "Uro pharmacology: IX. Direct acting smooth muscle stimulants and depressants". Urology, 12:231. 1.978.
- 148.- Diokno, A.C.; Lapedes, J.: "Oxibutinin, a new drug with analgesic and anticholinergics properties". J. Urol. 108:307. 1.972.
- 149.- Levin, R.M. and Wein, A.J.: "Direct measurement of the anticholinergic activity of a series of pharmacological compounds on the canine and rabbit urinary bladder". J. Urol., 128:396. 1.982.
- 150.- Thompson, I.M. and Lauvetz, R.: "Oxybutin in bladder spasm, neurogenic bladder and enuresis". Urology, 8:452. 1.976.
- 151.- Brooks, M.E. and Braf, Z.F.: "Oxibutynin chloride (Ditropan)- clinical uses and limitations". Paraplegia, 18:64. 1.980.
- 152.- Luque Arana, J.I.; Perales Cabena, N.: "Enuresis. Resultados de una nueva terapia". Actas Urol. Esp., Nov-Dic. 13(6). 432-5. 1.989.

153.- Lish, P.M.; Labudde, J.A.; Peters, E.L.; Robbins, S.I.:  
"Oxybutinin a musculotropic antispasmodic drug with moderate  
anticholinergic actio". Arch. Int. Pharmacodyn., 156:2. 1.985.

154.- Diokno, A.C.; Lapidés, J.: "Action of oral and parenteral  
bethanechol on descompensated bladder". Urology, 10:23. 1.977.

155.- Phild, N.; Thomas, D.; Clarke, S.: "Drugs effects on the  
voiding cystometrogram: a comparison of oral bethanechol and  
carbacol". Br. J. Urol., 52:484. 1.980.

UNIVERSIDAD DE COCUILA

Escuela de Medicina y Odontología

Departamento de Anatomía y Fisiología

Examen de Diagnóstico

Nombre del Alumno

Apellido

Matrícula

Fecha

Grado

Asignatura

Examen

Calificación

Observaciones

Firma del Examinador

Firma del Alumno

Fecha

Grado

Asignatura

Examen

Calificación

Observaciones

Firma del Examinador

Firma del Alumno

Fecha

Grado

Asignatura

Examen

Juan José Rodríguez Pérez  
Alteraciones microrrelé en la Esclerosis  
Múltiple

unanimidad

Dpto. Anatomía y Fisiología

H.

Julio

92

