

## Fisiopatología de la micción. Nuevos conceptos

C. Crespo Ferrer, L. Montesinos Sepúlveda, M. Fillol Crespo

Hospital de la Plana de Villareal (Castellón)

### RESUMEN

La función del tracto urinario inferior (TUI) depende de la actividad o el reposo del músculo liso de la vejiga y uretra y del esfínter estriado uretral. Durante la fase de llenado, el detrusor de la vejiga está en reposo y los mecanismos de cierre uretral están activados. Cuando el volumen urinario aumenta, se inicia el mecanismo de contracción del detrusor, apareciendo el deseo miccional. A voluntad del sujeto, se contrae el detrusor y se relaja la uretra, vaciando la vejiga.

En el presente artículo examinaremos la fisiopatología de la micción y los nuevos hallazgos sobre las vías aferentes (teoría miogénica y del urotelio), que son esenciales para la comprensión de la patología y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** tracto urinario inferior, vías aferentes, urotelio, vejiga hiperactiva.

### Introducción

El mecanismo de la micción tiene dos fases: la de llenado y la de vaciado. Durante la fase de llenado, la vejiga incrementa su volumen asociado a un discreto aumento de la presión; es lo que se denomina «acomodación». Además de ello, la vejiga sólo se contrae por orden de la voluntad. Las alteraciones durante el llenado (contracciones involuntarias del detrusor) producen sintomatología de urgencia, frecuencia o incluso incontinencia urinaria de urgencia, componentes del síndrome de vejiga hiperactiva (VH). Durante toda esta fase la uretra se mantiene cerrada; si se produce una apertura del cuello vesical asociada a un aumento de la presión abdominal, aparece la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Durante la fase de vaciado, el esfínter uretral se relaja y el músculo detrusor se contrae voluntariamente, generando una presión vesical eficaz para vaciar la vejiga. Las altera-

### ABSTRACT

#### Micturition pathophysiology. Recent findings

*The functions of the lower urinary tract are dependent of the activity of smooth bladder muscle, and smooth and striated urethral muscle. During urine storage, the bladder smooth muscle is quiescent and the urethra is closed. When the urinary volume increases, begins the detrusor's mechanism of contraction appearing the micturition desire. Then, by order of the will, the detrusor contracts and relaxes urethra starting the emptying of the bladder.*

*In this paper, we study the micturition pathophysiology and new findings of afferents pathway (myogenic and urothelium theory), which are very important for understanding the pathology and the development of new therapeutic targets.*

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

**Keywords:** lower urinary tract, afferent pathway, urothelium, overactive urinary bladder.

ciones en la fase de vaciado producen síntomas como sensación de vaciado incompleto, dificultad para iniciar la micción, chorro débil y micción por prensa abdominal<sup>1</sup>.

La vejiga y la uretra constituyen una unidad funcional<sup>2</sup>, que está coordinada por un complejo sistema neurológico localizado en el córtex, el mesencéfalo, la médula espinal, los ganglios y los nervios periféricos. Dada la complejidad de estos mecanismos, la micción es sensible a lesiones y fármacos, que la pueden afectar. Conocer estos mecanismos y su fisiología es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones en la micción<sup>3</sup>.

### Anatomía del tracto urinario inferior

La vejiga es una estructura muscular deformable, encargada del almacenamiento y la expulsión de orina. Tiene una estructura similar a la de los uréteres. Está formada por tres

#### Dirección para correspondencia:

C. Crespo Ferrer. Los Centelles, 39. Pta 11. 46006 Valencia. Correo electrónico: claracres@hotmail.com

capas: una primera capa impermeable denominada urotelio; una capa intermedia, vascularizada, formada por tejido conectivo y fibroblastos que se denomina lámina propia, y finalmente una capa de músculo liso o músculo detrusor.

La uretra se inicia en el cuello vesical y finaliza en el meato externo. Tiene una longitud de unos 3,5-5 cm y un esfínter con dos componentes: el esfínter uretral interno (EUI), de musculatura lisa, y el esfínter uretral externo (EUE), de musculatura estriada. El EUI tiene, a su vez, una doble capa: una interna con fibras longitudinales y otra externa con fibras circulares. La continencia urinaria se mantiene por la acción de ambos esfínteres. El EUI se contrae de forma involuntaria, mientras que el EUE puede contraerse voluntariamente<sup>4</sup>.

### Neurofisiología del tracto urinario inferior Control periférico de la micción

La vejiga y la uretra tienen una función perfectamente coordinada (almacenamiento y vaciado) que está controlada por los sistemas simpático, parasimpático y somático, a través de unos circuitos aferentes y eferentes que proceden del cerebro y de la médula espinal<sup>3,5</sup>.

El sistema simpático tiene su núcleo en la médula dorso-lumbar, a nivel de T10-L2. Su nervio es el hipogástrico, que estimula el músculo liso uretral e inhibe el músculo detrusor, actuando sobre los receptores alfa-1-adrenérgicos a nivel uretral y del cuello vesical y beta-3-adrenérgicos a nivel vesical. Su neurotransmisor es la noradrenalina (NA)<sup>3,5</sup>.

El sistema parasimpático tiene su núcleo en la médula sacra, a nivel de S2-S4. Actúa a través del nervio pélvico, cuya función principal es la contracción del detrusor, actuando sobre los receptores muscarínicos M2-M3, que son activados por la acetilcolina (ACh). El sistema parasimpático también actúa sobre los receptores purinérgicos (P2X<sub>1</sub>), que se activan por el trifosfato de adenosina (ATP) y relajan el músculo liso uretral mediados por el óxido nítrico<sup>3,5</sup>.

El sistema somático tiene su núcleo en la médula sacra, a nivel de S2-S4, a la misma altura en que se halla el núcleo parasimpático, pero en una ubicación diferente, y se denomina núcleo de Onuf. Su nervio es el pudendo, que estimula la contracción del EUE mediante la ACh, activando receptores nicotínicos (N)<sup>3,5</sup> (figura 1).

Estos nervios transmiten información sensorial desde el TUI a la médula espinal. La vía aferente monitoriza el volumen vesical durante la fase de llenado y la amplitud de las contracciones de la vejiga en la fase de vaciado. Las fibras más importantes en el control de la micción son las fibras Aδ y las fibras C. Las fibras Aδ están mielinizadas, son mecano-

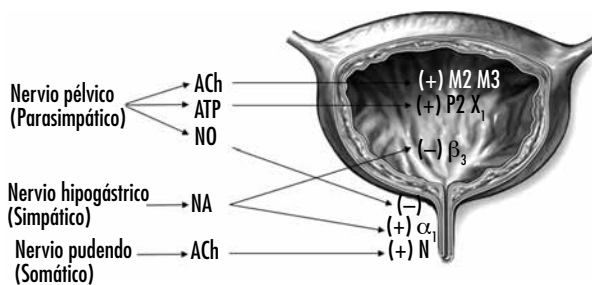


Figura 1. Inervación del tracto urinario inferior. Acción del sistema simpático, el sistema parasimpático y el sistema somático sobre los receptores vesicales M3, P2X<sub>1</sub> y beta-3 y sobre los receptores uretrales alfa-1 y N. Los signos más y menos entre paréntesis indican estimulación e inhibición, respectivamente

sensitivas y transmiten la sensación de plenitud vesical. Las fibras C son muy abundantes, no están mielinizadas, contactan con el urotelio y responden a los irritantes químicos y a la distensión de dicho urotelio. En circunstancias patológicas, las fibras C pueden ser reclutadas para crear nuevas vías sensoriales<sup>5,6</sup>.

### Control central de la micción

Los sistemas nerviosos periféricos simpático, parasimpático y somático están coordinados por un núcleo central localizado en el mesencéfalo: el núcleo pontino. Dicho núcleo es el encargado de sincronizar la relajación vesical asociada a la contracción uretral o su función inversa: la contracción vesical asociada a la relajación uretral. El núcleo pontino, por sí solo, tiene una actuación automática, sin que dependa de la voluntad del sujeto. El control voluntario de la micción se realiza en el córtex cerebral, que regula al núcleo pontino con la finalidad de mantener la fase de llenado y la fase de vaciado de forma coordinada y voluntaria.

### Fase de llenado

Durante el llenado vesical, la vía del simpático está activada como consecuencia del estímulo de la distensión vesical. El nervio hipogástrico transmite información desde la vejiga hasta la médula sacra, y esta información llega hasta el núcleo pontino y el córtex cerebral. El nervio hipogástrico activa los receptores alfa-1-adrenérgicos uretrales, contrayendo el EUI, y activa los receptores beta-3-adrenérgicos de la vejiga, produciendo la relajación vesical. Este mecanismo está mediado por la liberación del neurotransmisor simpático, la NA<sup>3,6</sup>.

Durante la fase de llenado también se activa el sistema somático a través del nervio pudendo, que estimula mediante la ACh los receptores nicotínicos, facilitando la contracción del EUE y de los músculos del suelo pélvico<sup>3-6</sup> (figura 2).

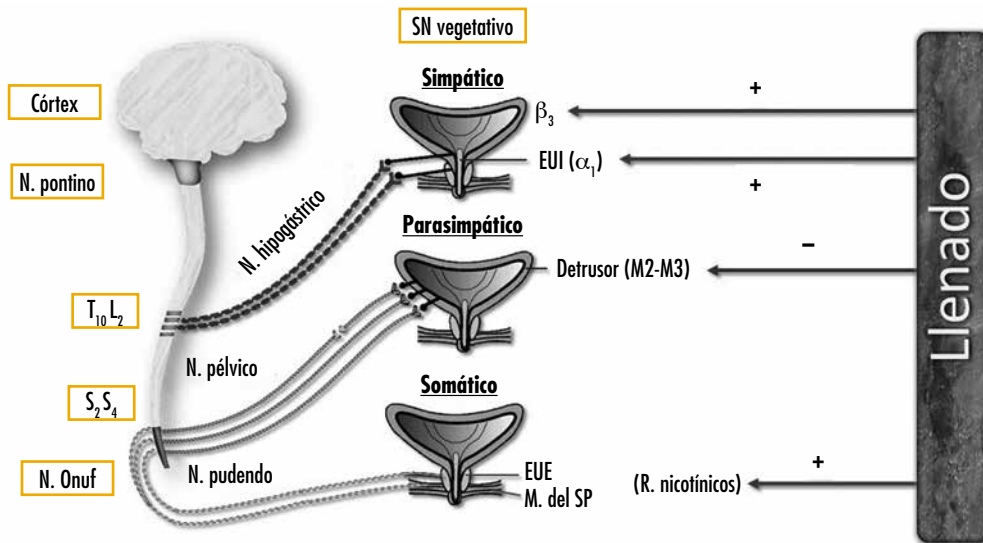


Figura 2. Fase de llenado. Sistema simpático: relaja la vejiga y contrae el esfínter uretral interno. Sistema somático: contrae el esfínter uretral externo y los músculos del suelo pélvico

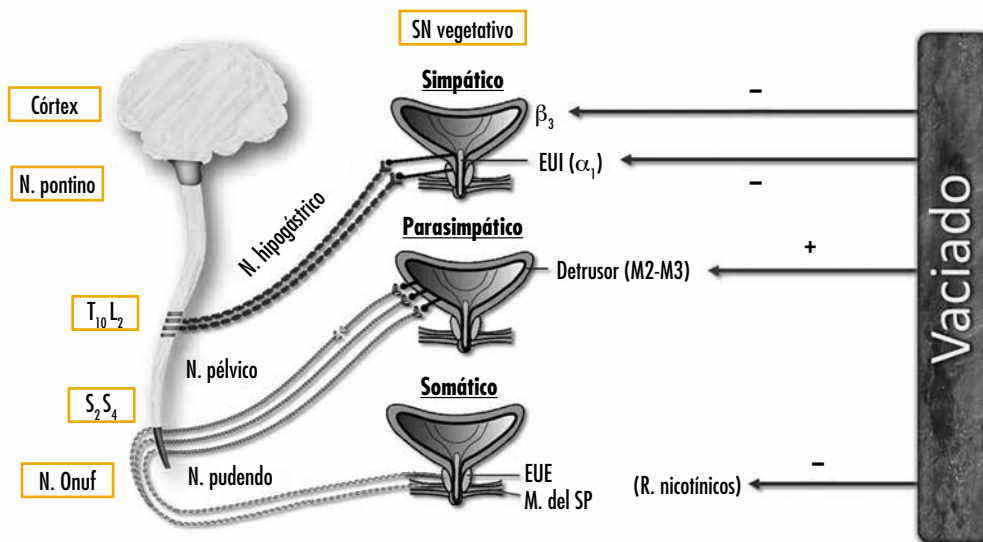


Figura 3. Fase de vaciado. Sistema parasimpático: contrae el músculo detrusor y relaja el músculo liso uretral mediado por óxido nítrico

Durante el llenado vesical no se detecta actividad del sistema parasimpático. No obstante, se ha observado que existen pequeñas contracciones que mantienen el tono vesical y que dependen del sistema simpático; nos referiremos a ello al exponer las teorías miogénica y del urotelio.

### Fase de vaciado

El primer paso esencial en la micción es la relajación del EUE. En adultos con una función normal del TUI, se tiene conciencia de que la vejiga está llena y aparece el «reflejo de guardia» (aumento del tono del EUE y los músculos del suelo pélvico), que se intensifica hasta que la micción voluntaria es posible y la vejiga se contrae por orden de la voluntad<sup>3-6</sup>.

Durante la fase de vaciado los sistemas simpático y somático se encuentran inhibidos. Se activa el parasimpático a través del nervio pélvico, que activa los receptores muscarínicos vesicales (M2-M3) produciendo la contracción del detrusor (mediada por la ACh). También se relaja el músculo liso uretral, por la inhibición del simpático (figura 3).

### Nuevos conceptos: activación aferente

La mayoría de estudios sobre fisiología del TUI en la última década se han centrado en los mecanismos aferentes. Actualmente se está investigando sobre dos vías: la miogénica y la del urotelio. Estas vías desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la VH y ofrecen nuevas

líneas de investigación y posibles fármacos para el tratamiento de la VH<sup>5</sup>.

### Teoría miogénica

Durante el llenado vesical hay una actividad que no depende del sistema parasimpático, que mantiene el tono vesical y origina pequeñas contracciones y relajaciones no sincronizadas, dependientes del sistema simpático, que condicionan una constante salida de información hacia la médula y los centros superiores, denominada *afferent noise*<sup>6</sup>. Esta actividad contráctil genera la célula del músculo liso independientemente de los estímulos externos. En condiciones patológicas, la *afferent noise* contribuye a la patogenia del síndrome de VH (figura 4). El paso de esta actividad aferente desde la normalidad a la patología todavía está por establecerse.

### Teoría del urotelio

Las evidencias sugieren que el urotelio, junto con las células intersticiales de Cajal (suburotelio-miofibroblastos), actúan como mecanorreceptores. El urotelio responde a la distensión vesical, al pH ácido, al incremento de osmolaridad, al aumento de potasio y a la irritación química liberando agentes<sup>5</sup>. Estos agentes actúan directa o indirectamente activando el reflejo de la micción; entre ellos están la ACh, que actúa sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos; el ATP, que actúa sobre los receptores P2X, y la NA, que estimula los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-3.

Además, el urotelio experimenta fuerzas biomecánicas (distensión vesical) que activan la vía aferente. En las vejigas hipertróficas de baja capacidad (baja acomodación), la tensión de la pared vesical es mayor con un menor volumen vesical, lo que genera un aumento de la actividad de los mecanorreceptores uroteliales y, por tanto, sensación de urgencia miccional<sup>4</sup>.

Parece que hay muchos otros factores, no identificados por el momento, que influyen en la función vesical, y que podrían ser futuras dianas terapéuticas para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor.

### Conclusiones

El almacenamiento y el vaciado de la orina dependen de un complejo sistema localizado en varios niveles del sistema nervioso central y periférico que coordina la actividad del

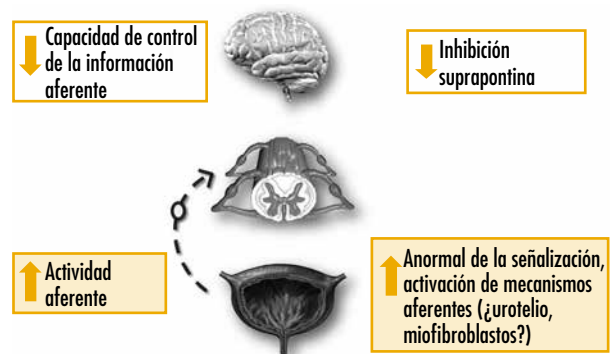


Figura 4. Vía aferente. Fisiopatología de la vejiga hiperactiva

músculo liso vesical y de la musculatura estriada y lisa de la uretra. La complejidad de estos mecanismos hace que la regulación del llenado y el vaciado sea sensible a lesiones y enfermedades.

Es importante estudiar y entender la fisiopatología de la micción para mejorar en el diagnóstico de nuestros pacientes con alguna patología y para conocer el mecanismo de acción de los fármacos que utilizamos en su tratamiento.

El estudio de la fisiología del TUI centrado en los mecanismos aferentes iniciados por las vías miogénica y urotelial ayuda a comprender la fisiopatología de la micción. Algunos de estos mecanismos pueden convertirse en dianas terapéuticas para el tratamiento del síndrome de VH. ■

### BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004; 84(3): 935-986.
2. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol.* 2009; 19(4): 380-394.
3. Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, Kitta T, Furuta A, Chancellor MB, et al. Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction. *Korean J Urol.* 2014; 55(2): 81-90.
4. Hill WC. Control of urinary drainage and voiding. *Clin J Am Soc Nephrol.* 10 March 2015.
5. Kanai A, Andersson KE. Bladder afferent signaling: recent findings. *J Urol.* 2010; 183(4): 1.288-1.295.
6. Hood B, Andersson KE. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *Int J Urology.* 2013; 20(1): 21-27.