

Nuevo tratamiento para la vejiga hiperactiva.

Experiencia inicial en el tratamiento de la vejiga hiperactiva refractaria con toxina botulínica tipo A

M. Rebassa, G. Conde, M. Cholvi¹, G. Briones, A. Mus, M. Blasco,

I. Fuentes, F. Hidalgo, C. Gutiérrez

Introducción

Según la definición de la Internacional Continence Society (ICS) del 2002 la vejiga hiperactiva (VH) incluye pacientes con urgencia miccional, asociada usualmente a frecuencia y nicturia con o sin incontinencia por urgencia. La VH puede ser de origen neurógeno (este término sustituye al de hiperreflexia del detrusor) o mucho más frecuente, de origen no neurógeno (este término reemplaza al de inestabilidad vesical). Hablamos de hiperactividad del detrusor cuando en el estudio urodinámico detectamos contracciones involuntarias del detrusor.

Se trata de una patología de alta prevalencia. En nuestro país un estudio reciente la sitúa en torno al 25,6% de las mujeres mayores de 40 años y con una prevalencia ajustada a la población general española del 19,9%¹. La incontinencia urinaria (IU) de urgencia que acompaña con frecuencia a la VH severa influye de manera notable en la calidad de vida y con mayor repercusión que otros síntomas de incontinencia urinaria².

El tratamiento inicial de esta patología habitualmente se efectúa con anticolinérgicos, pero estos fármacos tienen con frecuencia efectos secundarios o disminuye su eficacia con el tiempo por lo que muchos pacientes abandonan el tratamiento. Por todo ello es necesario disponer de un tratamiento alternativo para los pacientes que no respondan o no toleren los anticolinérgicos. De los fármacos intravesicales, los vaniloides (capsaicina y resinferatoxina) se han mostrado útiles en el tratamiento de la vejiga hiperactiva de tipo neurógeno pero muestran una eficacia variable en la VH no neurógena. La toxina botulínica se muestra superior a los vaniloides en la vejiga

hiperactiva neurógena y no neurógena. En este estudio pretendemos evaluar la eficacia clínica, cambios urodinámicos y mejora en la calidad de vida de un grupo de pacientes con vejiga hiperactiva (VH) refractaria al tratamiento anticolinérgico que hemos tratado con toxina botulínica tipo A (Botox).

Pacientes y métodos

Un total de 8 mujeres de edades comprendidas entre 36 y 78 años con VH refractaria son tratadas mediante la inyección vía cistoscópica de la toxina botulínica en el detrusor. Dos de las pacientes presentan una VH de tipo neurógena (Esclerosis Múltiple y Parkinson). Se trata de pacientes con clínica severa de VH con afectación importante en la calidad de vida que al no mejorar con fármacos orales demandaban otro tratamiento. Tras informar a las pacientes de la técnica de administración y de los efectos secundarios, en especial de la posibilidad que precisen cateterismos intermitentes para vaciar la vejiga, solicitamos autorización para utilizar este fármaco de uso compasivo para esta indicación.

El Servicio de Farmacia de nuestro hospital prepara la dilución de la toxina: 100 ui de botox se diluyen en 10 ml de solución salina al 0,9%, de tal forma que un ml contiene 10 unidades. Utilizamos un catéter de la casa Cook de 5 French y 35 cm de largo (aguja 23 ga/ 8mm). Se efectúa el procedimiento en quirófano bajo sedación, vía cistoscópica tras repleccionar la vejiga con unos 100 ml de SF, se inyecta en el músculo detrusor en la parte superficial. Administramos 200 ui inyectadas en 20 localizaciones para las vejigas hiperactivas no neurógenas y 300 ui en 30 localizaciones para las VH neurógenas, no inoculamos en el trigono ni en las proximidades de los orificios ureterales. Las pacientes son dadas de alta al día siguiente.

Servicio de Urología

1- Servicio de Farmacia

Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca

Medicina Balear 2007; 28-33

	Paciente 1 200 ui		Paciente 2 200 ui		Paciente 3 200 ui		Paciente 4 200 ui		Paciente 5 300 ui (E. Parkinson)		Paciente 6 300 ui (E. múltiple)		Paciente 7 200 ui		Paciente 8 200 ui	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
FM (esc./hora)	36-48	2 h	3 h	2 h	3-3 h	3-3 h	30-40	1-2 h	1-2 h	1-2 h	45	3 h	45-2 h	3-4 h	30-2 h	30-2 h
FMU (ml/seg)	5-7	2	5-6	3-5	5-6	5-6	5-6	5-6	5-6	7	1	0	1	1	1	1
EP compresas	5-7	0-1	0	0	5-6	1	3-4	1	2	2	4-8	0	0-1	1	3-4	0-1
Episodios nocturnos	3-4	0	0-1	0	3-4	1-2	3-4	1	3-4	1	3-4	0	0-1	1-2	1-2	0-1
Dificultad miccional	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
Micción incompleta	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
cateterismos	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si

Tabla 1

Las pacientes son evaluadas antes del tratamiento y a los 3-4 meses mediante HC, diario miccional, estudio UD y evaluación de la calidad de vida mediante el King's Health questionnaire. Contactamos telefónicamente a los 7 meses de la administración de la toxina para citarlas a las consultas y evaluar la continuidad de la eficacia.

Resultados

Es destacable que 6 pacientes presentan una mejoría clínica y urodinámica, en uno sólo clínica y en otro urodinámica.

Para evaluar la eficacia clínica revisamos el diario miccional de las 8 pacientes antes y después del tratamiento con la toxina. (tabla 1).

Así 7 pacientes refieren una mejoría clínica con reducción de la frecuencia miccional (FM) diurna y nocturna, del número de escapes y de compresas utilizadas. 6 pacientes presentan una reducción del 50 % o mayor en la FM de día o noche. Mucho mayor es la reducción que presentan 6 pacientes en el número de episodios de incontinencia y de compresas utilizadas además 4 pacientes han precisado cateterismos intermitentes de forma temporal.

No hemos encontrado efectos secundarios sistémicos ni otros importantes.

En cuanto a la evaluación urodinámica (tabla 2) se les practicó flujo basal y estudio presión-flujo antes y a los 3-4 meses del tratamiento. En 7 pacientes aumentó el volumen al primer deseo y la capacidad cistomanométrica máxima. Las 3 pacientes que presentaban contracciones patológicas del detrusor desaparecieron tras el tratamiento. En 6 pacientes se objetivó un descenso de la presión del detrusor a flujo máximo. 4 precisaron cateterismos intermitentes por residuos superiores a 200 ml. De estas 4 pacientes en

	Paciente 1 200 ui		Paciente 2 200 ui		Paciente 3 200 ui		Paciente 4 200 ui		Paciente 5 300 ui (E. Parkinson)		Paciente 6 300 ui (E. múltiple)		Paciente 7 200 ui		Paciente 8 200 ui	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Flujo Vól (ml)	98	88	10	89	389	240	184	158	69	60	187	58	160	99	637	271
Flujo Máx (ml)	11	3	4	6	21	20	10	7	10	16	27	20	26	22	24	16
Flujo RPM (ml)	35	216	102	138	123	31	170	359	4	76	199	214	17	52	342	142
RVF (deseos/ml)	40	197	43	153	127	112	80	329	37	159	149	337	37	89	358	397
RVF (ml/seg)	1	1	125	1	1	1	1	1	37	146	1	1	1	1	1	1
Vol. Residuo de 15 min (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CMV (ml)	101	390	160	360	300	223	271	474	56	159	157	380	381	347	412	430
Presión Cistoc (cm)	96	48	18	27	11	56	38	25	25	31	18	13	12	12	12	12
CMV (ml)	1	9	12	20	20	13	9	7	7	31	38	37	30	30	30	30
RPM (ml)	52	381	165	360	300	223	271	474	56	159	157	380	381	347	412	430

Tabla 2

2 se objetivó previo al tratamiento un flujo máximo inferior a 11ml/seg y en 3 un residuo postmiccional mayor a 160 ml. en la flujometría basal. La paciente con la E. de Parkinson mejoró la UD pero no la clínica. Sin embargo la paciente con EM presentó una mejoría en la clínica y la UD.

Como consecuencia de la mejoría clínica hay una mejoría en la calidad de vida y así lo reflejan las pacientes en el cuestionario (tabla 3). En 7 pacientes mejoraron los diversos dominios del cuestionario de calidad de vida.

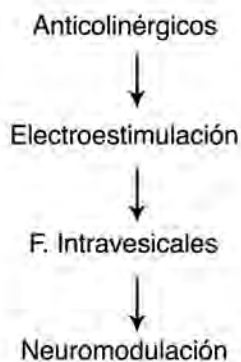
	Paciente 1 200 ui		Paciente 2 200 ui		Paciente 3 200 ui		Paciente 4 200 ui		Paciente 5 300 ui (E. Parkinson)		Paciente 6 300 ui (E. múltiple)		Paciente 7 200 ui		Paciente 8 200 ui	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
¿Los síntomas urinarios afectan a su vida?	+++	+	++	+	++	+	++	+	+++	+++	+++	+	++	+	++	+
Frecuencia	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Nocturno	+++	++	+++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Urgencia	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Incontin. Urgen.	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Limitación de la vida	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Limitaciones físicas y soc	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Relaciones personales	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Emociones	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Guafitemerg	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Compresas	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++
Cateter. Supl.	+++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	++

Tabla 3

Discusión

La VH es una patología de alta prevalencia, que en la mayoría de casos podemos manejar con fármacos anticolinérgicos. En la práctica clínica nos encontramos pacientes con clínica severa que muestran escasa mejoría a dichos fármacos o que no los toleran por diversas causas (estreñimiento pertinaz, glaucoma,...) por lo que precisamos tratamientos alternativos.

En nuestro centro diseñamos el siguiente esquema terapéutico para la VH no neurogénica:



La electroestimulación del suelo pelviano si se efectúa a baja frecuencia provoca una relajación del detrusor (provoca una aferencia sensitiva con eferencia inhibitoria a través del nervio hipogástrico) que en algunos trabajos mejoran la VH^{3,4}.

En nuestro centro practicamos electroestimulación con sonda vaginal en 15 pacientes con VH no neurógena con los parámetros habituales (sesiones de 30 minutos, baja frecuencia-10 Hz- ,longitud de impulso de 200-500 microsegundos e intensidad máxima tolerable) y tras completar 20 sesiones no detectamos apenas mejoría subjetiva por lo que la hemos abandonado para esta indicación. Actualmente practicamos electroestimulación y bio-feedback como refuerzo a los ejercicios del suelo pelviano en pacientes con incontinencia de esfuerzo leve/moderada.

De los fármacos intravesicales hay que destacar los vaniloides : capsaicina y resinferatoxina. Actúan a través de la desensibilización de las fibras tipo C aferentes vesicales . La resinferatoxina es un análogo de la capsaicina pero unas 1000 veces más potente. Tras su instilación en la vejiga se consigue una mejoría clínica y urodinámica en la hiperactividad vesical de tipo neurógeno^{5, 6, 7} del 53% al 83%. En la vejiga hiperactiva no neurógena los estudios muestran resultados variables, en algunos encuentran una mejoría clínica/urodinámica^{8, 9, 10} y en otros el beneficio es escaso¹¹.

La capsaicina a diferencia de la resinferatoxina produce un síndrome irritativo vesical tras su instilación, precisando anestesia. La resinferatoxina no está disponible en nuestro país.

La toxina botulínica tipo A al igual que los vaniloides se utilizó inicialmente para los pacientes con vejiga neurógena: en la disinergia vesicoesfinteriana mediante la inyección de la toxina en el esfínter externo y en la hiperactividad vesical neurógena

mediante su administración en la pared del detrusor.

Debido a los buenos resultados en la VH neurógena , demostrándose incluso superior a los vaniloides¹² se ha extendido su uso a la VH no neurógena aunque su utilización para dicho uso no esté aprobada en la mayoría de países. En los últimos años se han publicado numerosos artículos en VH neurógena y no neurógena que demuestran su eficacia¹³⁻¹⁸.

El mecanismo de acción más conocido de la toxina es a nivel de la unión neuromuscular inhibiendo la liberación de acetil colina dando lugar a una parálisis transitoria de la musculatura que explicaría la acción en la VH con hiperactividad del detrusor. Probablemente la toxina actúa también a nivel de las aferencias sensitivas y ello explicaría su acción en las VH sin hiperactividad del detrusor donde se ha demostrado que la toxina es eficaz¹⁹. Se ha implicado un mecanismo de acción subepitelial. Apostolidis²⁰ describe una disminución de receptores sensitivos P2X3 y TRPV1 en las fibras nerviosas suburoteliales tras la inyección de la toxina botulínica que podrían explicar dicha acción.

En la mayoría de centros se prepara la solución diluyendo 100 UI de toxina en 10 ml de suero fisiológico, resultando 10 UI /ml, administrándose mediante inyección via cistoscópica en el espesor del detrusor un total de 200 ui repartidas en 20 puntos para la VH no neurógena y 300 ui repartidas en 30 localizaciones para la VH neurógena. Se inyecta en cada punto un ml es decir 10 ui de toxina, respetando el triángulo con la finalidad de evitar el reflujo vesico-ureteral. Sin embargo hay diversas publicaciones^{15,21,22} donde describen que habitualmente inyectan de 3 a 8 dosis en el triángulo sin apreciar reflujo clínico (diluyen las 100 ui en un ml, inyectando en cada punto 0,1 ml) . En nuestro centro inoculamos en cada punto 1 ml buscando una mayor difusión de la toxina en las fibras musculares. No administramos la toxina en el triángulo porque se ha descrito una duración del efecto terapéutico similar en los casos que incluyen el triángulo²².

La tasa de respuestas es alto y así en el estudio publicado con mayor número de pacientes con VH neurógena alcanza el 95%¹³. Tras su administración su efecto se inicia a las 24-48 horas, en algunas publicaciones a la semana de su administración, siendo su duración variable y oscila entre los 3 y 9 meses aunque en la mayoría de los trabajos suele alcanzar los 9 meses^{13,23,24}.

La mayoría de nuestras pacientes refieren que el efecto se inició a las 48 horas de la administración de la toxina. Presentaron una respuesta clínica 7 de las 8 pacientes y el beneficio clínico persiste a los 7 meses en 6 de las 7 pacientes que respondieron.

Se ha descrito que la administración repetida del fármaco en otras localizaciones a la vejiga puede dar lugar a la producción de anticuerpos y a una disminución de la eficacia de la toxina (la sensibilización se da en un 3-10% en el músculo estriado). Sin embargo hay diversos estudios que indican que las inyecciones repetidas en el músculo detrusor para VH neurógenas en niños y adultos tienen una eficacia similar^{22,25,26}. Posiblemente esto esté en relación a que en la VH las dosis se repiten a los 9-12 meses, es decir a un intervalo mucho mayor que en otras localizaciones y posiblemente esto provoque una menor sensibilización.

El análisis con microscopio electrónico de las biopsias vesicales de los pacientes con vejiga hiperactiva neurógena por lesión medular tratada con toxina botulínica no mostró diferencias con el grupo sin tratamiento²⁷.

Es un procedimiento bien tolerado y no se han descrito hasta este momento efectos secundarios importantes. Puede producirse hematuria leve, dolor pélvico y disuria autolimitadas²⁸. Hay que advertir a los pacientes que pueden precisar cateterismos de forma temporal para vaciar la vejiga^{14,29} especialmente si había una hipocontractilidad previa²³. En un estudio sobre VH no neurógena administran un total de 300 UI de botox, de las cuales 50-75 se inyectan en el esfínter externo en las pacientes con elevado residuo postmiccional para evitar los cateterismos¹⁹. Podría ser útil reducir la dosis de toxina en los casos con elevado residuo postmiccional o hipocontractilidad y también al repetir la dosis en los casos que han precisado cateterismos. En un trabajo recientemente publicado¹⁸ se administran 100 UI de Botox para la VH no neurógena obteniendo unos resultados similares en cuanto a eficacia y duración con menor número de pacientes con dificultad de vaciado. En otra publicación sobre pacientes con VH neurógena³⁰ no encuentran una clara diferencia en los respuesta clínica con 200 o 300 unidades. Se ha descrito²¹ en la VH secundaria a esclerosis múltiple un empeoramiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo tras la administración de la toxina en el esfínter. En nuestra serie un 50% de los pacientes han precisado autocateterismos de forma temporal que han sido bien tolerados por las pacientes pues se trata de un grupo seleccionado con VH severa e importante repercusión en la calidad de

vida. No obstante y a la luz de las recientes publicaciones vamos a reducir la dosis total a 100 ui para la VH no neurógena.

Tras ser dadas de alta inicialmente citábamos a las pacientes a los tres meses pero en los últimos casos las hemos citado a la semana de inyectar el fármaco para la práctica de flujometría y evaluación del residuo postmiccional para poder detectar precozmente los casos que precisen autocateterismos.

Al igual que en otras publicaciones tras la administración de la toxina se produce una mejoría clínica que reflejan las pacientes en el diario miccional y cambios en el estudio urodinámico (aumenta su capacidad de almacenar orina y aparece una dificultad en su vaciado). En la fase de llenado se ha descrito un aumento de la capacidad vesical, aumento del volumen al primer deseo, desaparición de la hiperactividad del detrusor, aumento de la acomodación. De la fase de vaciado se ha descrito una disminución de la presión del detrusor a flujo máximo y un aumento del residuo postmiccional.

Como consecuencia de la mejoría clínica los pacientes presentan una mejoría en la calidad de vida. Se ha descrito una mejoría en la calidad de vida similar para los pacientes con VH neurógena y no neurógena correlacionándose más con los cambios clínicos que con los urodinámicos³¹.

Conclusiones

El tratamiento con toxina botulínica es eficaz en la mayoría de pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a otros tratamientos.

No hemos encontrado efectos secundarios relevantes. Se administra bajo sedación en régimen de corto ingreso. Tiene un efecto limitado en el tiempo (de nuestras pacientes en una ha durado el efecto terapéutico 5 meses y el resto persiste tras 7 meses de la administración) aunque puede repetirse su administración, esperando una duración de la respuesta similar y sin esperar mayores complicaciones. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de precisar autosonajes especialmente si se objetiva en la UD previa una flujo máximo bajo o un elevado residuo postmiccional.

Posiblemente en estos sea preciso reducir la dosis. En los EEUU se está desarrollando un estudio experimental que en la actualidad está en fase III para demostrar la eficacia de la toxina para la VH y aprobar su uso para esta indicación.

En nuestro entorno, en Diciembre pasado se constituyó el Grupo de Trabajo de Toxina Botulínica dentro de la Asociación Española de Urología para aunar pequeñas experiencias como la nuestra y obtener datos más relevantes.

Bibliografía

1. Castro D, España M, Prieto M y cols. Prevalencia de la vejiga hiperactiva en España: estudio poblacional. Arch Esp Urol., 58, 2 (131-138), 2005.
2. España M, Puig M. Síntomas del tracto urinario inferior en la mujer y afectación de la calidad de vida. Resultados de la aplicación del King' s Health Questionnaire. Actas Urol Esp. 30(7): 684-91,2006.
3. Siegel SW, Richardson DA, Miller KL, Karram MM, Blackwood NB, Sand PK, Staskin DR, Tuttle JP. Pelvic floor electrical stimulation for the treatment of urge and mixed urinary incontinence in women. Urology, 50(6):934-40, 1997
4. Fall M, Earlandson BE, Nilson AE, Sundin T Long-term intravaginal electrical stimulation in urge and stress incontinence.. Scand J Urol Nephrol Suppl, 44: 55-63, 1977
5. Lazeri M Spinelli M, Zanollo A, Turín D. Intravesical Vanilloids and neurogenic incontinence: ten year experience. Urol Int; 72(2): 145-9, 2004
6. De Seze M, Wiart L, De Seze MP, Soyeur L, Dosque JP, Blajezewski S, Moore N, Brochet B, Mazaux JM, Barat M, Joseph PA. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a double-blind, randomized, controlled study; J Urol; 171(1): 251-5, 2004.
7. Kim JH, Rivas DA, Shenot PJ, Green B, Kenelly M, Erickson JR, O' Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB. Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia: a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial. J Spinal Cord, 26(4): 358-63, 2003
8. Soontrapa S, Ruksakul W, Nonthasood B, Tappayuthpijarn P. The efficacy of Thai capsaicin management of overactive bladder and hypersensitive bladder. J Med Assoc Thai; 86(9): 861-7, 2003,
9. Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F. The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by c-fiber input. J Urol, 168: 575-9, 2002.
10. Hann-Chorng Kuo. Effectiveness of intravesical resiniferatoxin for anticholinergic treatment refractory detrusor overactivity due to nonspinal cord lesions. J Urol, 170: 835-9, 2003.
11. De Seze M, Wiart L, Ferriere J, de Seze MP, Joseph P, Barat M. Intravesical instillation of capsaicin in urology: A review of the literature. Eur Urol. 36(4), 267-77, 1999.
12. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini, V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. J. Urol; 172(1): 240-3, 2004.
13. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J et al. European Experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol 2004; 45:510-5.
14. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. J Urol. 2005 Sep ; 174 (3): 984-9.
15. Rackley R , Abdelmalak J . Aplicaciones urológicas del tratamiento con toxina botulínica en las disfunciones miccionales. Current Urology Reports Edición en Español, 4: 21-8, 2005
16. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O' Connor RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum -A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. Urology 63(6): 1071-5, 2004.
17. Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn G. A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin tipe A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. BJU Int.96(6): 848-52, 2005
18. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strebel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. J urol; 176(1): 177-85, 2006
19. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Sturzebecher B, Knispel HH. Botulinum-A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. Urology, 66(1): 82-7, 2005.
20. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cochayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. J Urol;174(3):977-82; discussion 982-3., 2005

21. Smith CP, Nishiguchi J, O' Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder o urethra. *Urology*, 65(1): 37-41, 2005.

22. De Miguel F, Chancellor MB. Experiencia del Pittsburgh con la toxina botulínica A inyectable. *Actas Urol Esp*, 30(3): 310-314, 2006.

23. Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology*, 2004; 63 (5): 868-72)

24. Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn G. A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin tipe A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int*. 2005 Oct; 96 (6):848-52.

25. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*,66(4) : 865-70, 2005

26. GrosseJ, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol*, 47(5): 653-9, 2005.

27. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krengel U, Grosse J, KramerG et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin tipe A in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 784-791.

28. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O' Connor RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum –A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an inicial experience. *Urology* 2004 Jun, 63(6): 1071-5.

29. Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity?. *Neurol Urodyn*, 24(3): 231-6, 2005.

30. Schurch B, De Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K. Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin M. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurgenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*; 174: 196-200, 2005.

31. Kalsi V, Apostolides A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol*; 49(3): 528-35, 2006.

