

8.1. Introducción

La aplicación de toxina botulínica tipo A en la vejiga hiperactiva refractaria al tratamiento farmacológico puede mejorar significativamente los parámetros de calidad de vida y reducir los síntomas.

La toxina botulínica tipo A, aislada por primera vez en 1897, es utilizada cada vez más como tratamiento para la vejiga hiperactiva refractaria, un síndrome que afecta de 17%-21% de la población. Este procedimiento ofrece una opción segura, fiable y duradera para la disfunción del tracto urinario inferior.

8.2. Toxina botulínica tipo A

El tratamiento con toxina botulínica tipo A ha demostrado ser más eficaz que el placebo, y continúa siendo la mejor elección para pacientes con poca respuesta a las medicaciones orales.¹

La administración intravesical de medicamentos en el tratamiento de la vejiga hiperactiva se basa en la presencia de las fibras aferentes no mielinizadas (fibras C), involucradas en el aumento de la contractibilidad del músculo detrusor de la vejiga. Un estímulo aferente del reflejo de la micción es conducido principalmente por fibras mielinizadas tipo A-delta, mientras que las fibras C permanecen inactivas.

Cuando existe infección urinaria o lesión medular, las fibras C se tornan activas y aumentan su número, favoreciendo de esta manera la aparición de hipersensibilidad o dolor.²

La toxina botulínica es un producto biológico derivado de una neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum*. En la actualidad existen siete serotipos designados con las letras de la A hasta la G. Comercialmente solo se encuentran disponibles para uso médico cuatro serotipos A y un serotipo B. Las dosis no son intercambiables entre las diversas presentaciones de toxina botulínica tipo A, debido a que al ser productos biológicos

tienen diferente peso molecular y no tienen equivalencias de unidades entre ellas. Es por esto que no son bioequivalentes, ni comparables.³

A partir del 2013, la FDA aprobó el uso de toxina botulínica para pacientes con urgencia miccional sin causa neurológica. También es considerada para pacientes con intolerancia a los medicamentos o refractarios al tratamiento conservador para la vejiga hiperactiva.

Todos estos productos están regulados por organizaciones internacionales como la *Food & Drugs Administration* (FDA), la *European Medicine Agency* (EMA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

8.2.1. Mecanismo de acción

La toxina es una molécula formada por una estructura básica de dos cadenas; una cadena ligera de 50 kDa y una cadena pesada de 100 kDa, unidas mediante puentes de disulfuro.

Existen receptores en la membrana de la terminación nerviosa que se unen a la cadena pesada. Por endocitosis se internaliza la toxina botulínica tipo A en la terminación presináptica, liberándose la cadena ligera hacia el citoplasma y actuando como una proteasa, esta promueve la ruptura de la proteína SNAP 25 del complejo SNARE e impide la degradación de las vesículas de acetilcolina en la hendidura sináptica.

Con esto se produce una denervación funcional y relajación muscular, ya que cuando llega el estímulo a la terminación nerviosa y hay un flujo de calcio no hay liberación de acetilcolina, ni contracción muscular.

Los criterios para determinar la cantidad de toxina botulínica necesaria para tratar la vejiga hiperactiva pueden variar según el protocolo de tratamiento y la respuesta individual del paciente.

En general, el tratamiento con toxina botulínica tipo A para la vejiga hiperactiva refractaria puede requerir inyecciones de 100 a 150 unidades (U) de toxina botulínica, dependiendo de factores

Mecanismo de acción de la toxina botulínica

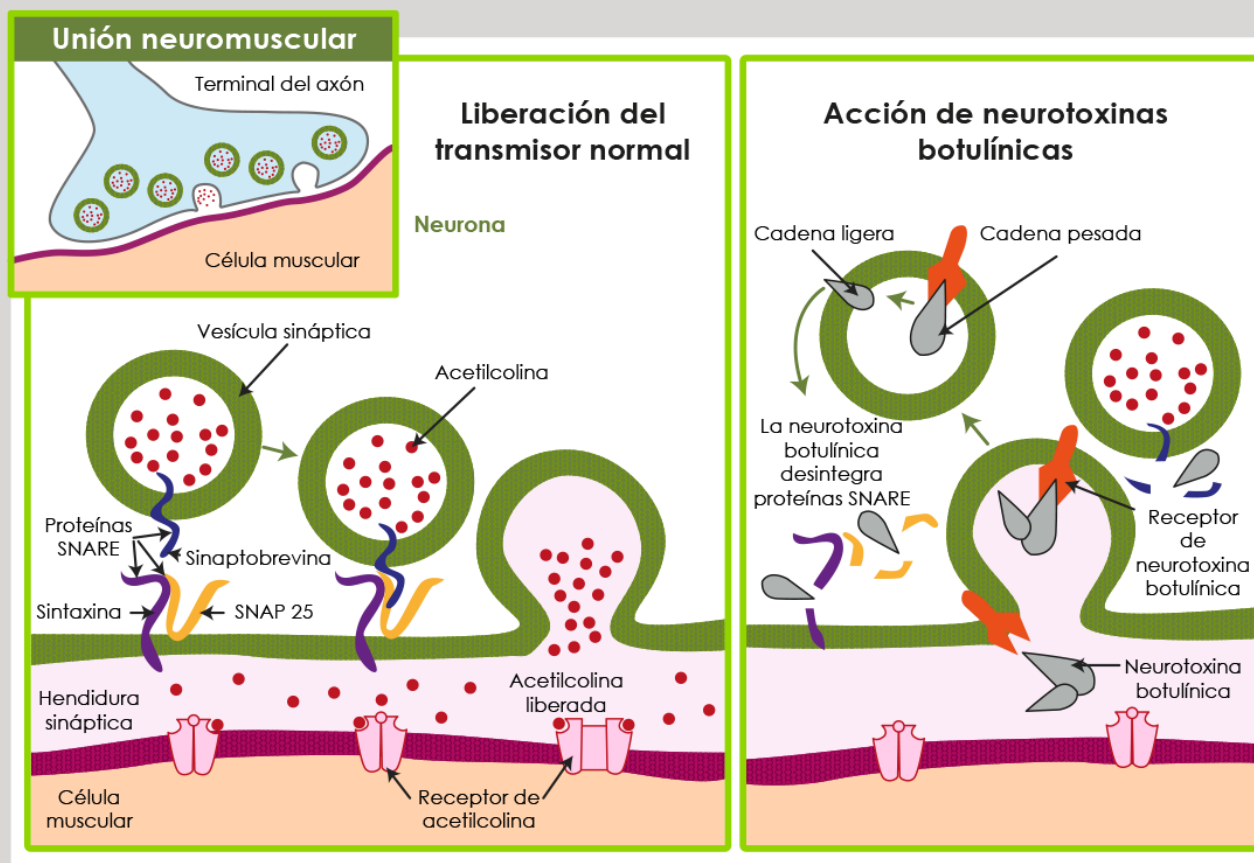


Figura 1. Mecanismo de acción de la toxina botulínica. Adaptado de: López y Vaquero, 2006.

como la cantidad total de toxina utilizada y su dilución específica.

Al determinar la cantidad de toxina botulínica necesaria para tratar la vejiga hiperactiva, se consideran varios factores, entre los cuales se destacan:

- 1. Gravedad de la afección:** la severidad de la vejiga hiperactiva puede influir en la dosis requerida de toxina botulínica para lograr resultados óptimos.
- 2. Protocolo de tratamiento:** el protocolo específico puede determinar la cantidad exacta de toxina botulínica a administrar.
- 3. Respuesta individual:** la respuesta individual de cada paciente al tratamiento puede influir en la dosis necesaria para lograr una mejoría en los síntomas de la vejiga hiperactiva.

4. Cantidad total de toxina y dilución: la cantidad total de toxina botulínica utilizada y su dilución específica son factores clave en la determinación de la dosis adecuada para el tratamiento.⁴

8.3. Forma de colocar la toxina botulínica intravesical

El proceso para administrar la toxina botulínica en la vejiga como parte del tratamiento para la vejiga hiperactiva implica inyecciones directas en el músculo detrusor de la vejiga. Este procedimiento se realiza habitualmente en un área física adecuada, bajo sedación endovenosa y bajo control endoscópico, o en una sala de quirófano, de manera ambulatoria.

8.3.1. Evaluación clínica previa

- Historia clínica acompañada de uroanálisis (descartar infección urinaria).

Diagrama vesical con los puntos de inyección recomendados para la toxina botulínica.

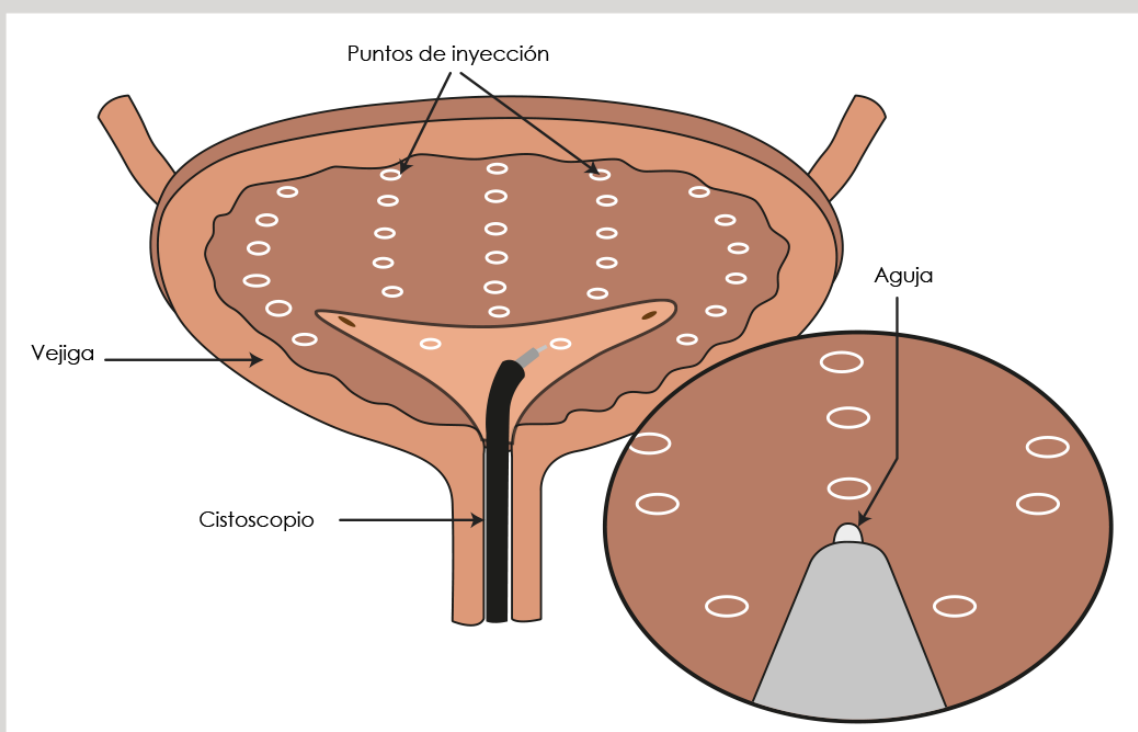


Figura 2: Diagrama vesical con los puntos de inyección recomendados para la toxina botulínica. Fuente: EAU. UROWEB. 2017.

- Evaluación de la función miccional incluyendo residuo postmiccional.⁵
- Descartar estenosis uretral.
- Llevar un diario miccional y aplicar cuestionarios.
- En bacteriurias asintomáticas, debe colocarse antibioticoterapia previa.
- Realizar uretrocistoscopia.

8.3.2. Aplicación de la toxina

- Preparación del paciente: ausencia de infección.
- Administración bajo anestesia con sedación o general.
- Vaciar vejiga antes de la inyección.

8.3.3. Preparación de la dosis

Se colocan dosis de 100 U a 300 U por sesión, dependiendo de la capacidad cistométrica y de la severidad de la hiperactividad vesical.

Para colocar 100 U se recomienda:

- 1) Reconstituir un frasco de toxina botulínica 100 U en 8,0 ml de solución salina al 0,9% sin conservantes.
- 2) Diluir la ampolla en 4 ml.
- 3) No agitar la mezcla.
- 4) Transferir 4 ml del frasco a una jeringa de 20 ml y otros 4 ml más a otra jeringa de 20 ml.
- 5) Realizar de 20 a 30 puntos a nivel del músculo detrusor con separación entre los puntos de 1,5 cm, aplicando en cada punto 1 ml de la solución.⁶
- 6) La aguja se introduce de 2 a 3 mm en la pared vesical.
- 7) Se colocan las punciones en las paredes vesicales. Hay controversia en la aplicación de la inyección del trigono por el peligro de ocasionar un reflujo vesicoureteral, sin embargo, por ser esta área muy inervada, mejora la sintomatología irritativa urinaria baja y el dolor vesical.
- 8) Debe utilizarse inmediatamente después de preparada.

8.4. Efectos adversos

1) Retención aguda de orina y residuo postmiccional elevado: la eficacia y duración del efecto está relacionada con dosis mayores de 100 U, sin embargo, los efectos de alto residuo postmiccional también son más elevados.⁶

2) Dosis repetidas: en pacientes tratados exitosamente con toxina botulínica se espera una duración de aproximadamente 4 a 10 meses. En ensayos de larga data se ha demostrado una duración media de 7,6 meses.⁷ Por ello se puede ofrecer una reinyección cuando recurren los síntomas iniciales, pero no antes de tres meses. La eficacia del primer tratamiento se mantiene a través del tiempo con las subsiguientes inyecciones de toxina botulínica, así como la tasa de los efectos adversos.⁷

3) Escaso éxito: en pacientes que no experimentaron un resultado exitoso inicial, se le ofrece una reinyección con una dosis superior a la inicial, pero obviamente habría que discutir con el paciente los riesgos adversos que pudiesen ocurrir. Al escalar dosis, en donde la inicial fue de 100 unidades, se recomienda 50 o 100 U más. La dosis acumulativa de toxina botulínica no debe exceder las 360 U en un período de tres meses, inyectada en cualquier parte del cuerpo.⁸

4) Resistencia a la toxina botulínica: los factores que favorecen su aparición son los siguientes:

- A. Reinyecciones muy tempranas (menores de 3 meses)
- B. Dosis de inicio muy altas
- C. Susceptibilidad genética (HLA)
- D. Inmunoresistencia previa a otro serotipo de toxina
- E. Mala calidad del producto

8.5. Estimulación del nervio tibial posterior y neuromodulación sacra

8.5.1. Selección de la terapia

La selección de terapias avanzadas debe estar basada en una discusión detallada con el paciente, considerando seguridad, eficacia y tiempo de acción, así como los costos de los distintos abordajes. En general, se debe recomendar inicialmente los abordajes menos invasivos para

luego ir a los más invasivos, escalando de acuerdo al tiempo de respuesta y a las consideraciones de tipo financiero que acarrearán estos procedimientos.

En los Estados Unidos, estos tipos de abordajes conllevan un uso inicial de estimulación del nervio tibial posterior por vía percutánea o por vía transcutánea. En Europa, consideran el uso de estos abordajes con o sin terapia oral.^{9,10}

En pacientes insatisfechos con la estimulación del nervio tibial posterior, se puede aplicar inyección intravesical de toxina botulínica o indicar neuromodulación sacra. La inyección de toxina botulínica puede ser administrada en el consultorio, con un tiempo de recuperación que puede estar en un rango de 6 a 12 meses, siendo menos costosa que los distintos dispositivos de neuromodulación sacra.¹¹

El uso de dispositivos de neuromodulación sacra compatibles con resonancia magnética nuclear y dispositivos implantables recargables han resultado en un mayor costo-beneficio, sin embargo, no se tienen datos de la literatura a largo plazo.

8.6. Estimulación de nervio tibial posterior, opciones de tratamiento

• Estimulación percutánea del nervio tibial (EPNT)

Algunos tipos de terapia de estimulación eléctrica pueden beneficiar a determinados pacientes con hiperactividad del detrusor y pueden ser más efectivos que las drogas antimuscarínicas en reducir el número de episodios de incontinencia de urgencia.^{9,12,14}

En el ambiente del consultorio, el médico o la enfermera coloca una aguja fina, medialmente, detrás del tobillo y administra estimulación eléctrica leve por 30 minutos. Se realizan sesiones semanales por 12 semanas seguida de terapia de mantenimiento, aproximadamente 1 vez por mes, de acuerdo a la satisfacción del paciente. La duración y el tiempo del tratamiento no han sido establecidos.

En un estudio observacional de 470 mujeres bajo EPNT, se reportó que el 71% de los pacientes completaron las 12 semanas de tratamiento. Observándose que un 30% de los pacientes mostraron mejoría en 8 semanas y otro grupo que represen-

tó el 41%, mejoraron a las 12 semanas, lo anterior es basado en una mejoría de 10 puntos o más en el Cuestionario de Vejiga Hiperactiva.¹⁵ Para los pacientes que recibieron el método de efecto pico antes de las 12 semanas y completaron las sesiones de EPNT, no se tiene conocimiento si la terapia de mantenimiento, iniciada antes de las 12 semanas, es tan efectiva como en los casos iniciados después de las 12 semanas.

• Estimulación transcutánea del nervio tibial (ETNT)

Es una variante de la EPNT, y se le debe ofrecer a pacientes que no pueden asistir a las sesiones de consulta.^{16,17}

Se cree que la ETNT ofrece una opción de bajo costo a aquellos pacientes que no pueden asistir a visitas frecuentes al consultorio. Se desconoce la eficacia comparada con otros procedimientos de estimulación del nervio tibial, sin embargo, los riesgos y costos son bajos.

• Estimulador implantable del nervio tibial

Los dispositivos de neuroestimulación implantables inalámbricos ("eCoin" de Valencia Technologies® y el "Revi" de BlueWind Medical®) están actualmente disponibles para el tratamiento de la incontinencia urinaria.¹⁸⁻²² El dispositivo es implantado cerca del nervio tibial posterior, en un procedimiento de consultorio y comprende dos modalidades: básicamente como una batería (eCoin) o externamente (Revi).

El dispositivo eCoin, una vez programado, no requiere de visitas rutinarias al consultorio o activación del dispositivo por el paciente para el control de la estimulación.

El implante Revi es más pequeño y no tiene batería. La unidad externa utiliza un acoplamiento magnético que transmite energía al implante, generando impulsos eléctricos para estimular el nervio tibial, pero requiere que el propio paciente inicie la terapia o que tenga que visitar al consultorio para activar el dispositivo. Estudios abiertos y patrocinados por la industria han demostrado mejorías en los episodios de incontinencia de urgencia, de síntomas de urgencia y mejoría en la calidad de vida en hombres y mujeres,^{18,19,23} sin embargo, los efectos adversos relacionados al dispositivo son comunes.

El costo-beneficio de estos dispositivos comparados con otras terapias avanzadas pueden mejorar la información del rol de los implantes de

estimulación del nervio tibial. Lógicamente, pacientes con edema en miembros inferiores, neuropatía distal o con enfermedad vascular periférica no son candidatos para esta modalidad.

8.7. Análisis de las publicaciones

En 2016, en un metaanálisis, usando múltiples tipos de dispositivos de estimulación del nervio tibial no implantables, se demostró que la estimulación eléctrica parece ser más efectiva que no hacer ningún tratamiento o que el tratamiento con drogas para la vejiga hiperactiva.²⁴

No hubo suficiente evidencia para afirmar que la estimulación eléctrica fue más eficaz que los tratamientos conservadores como la rehabilitación del piso pélvico o para determinar qué tipo de estimulación eléctrica fue la más eficaz.

Algunas revisiones sistemáticas de estudios que evaluaron la EPNT, generalmente demostraron un beneficio, con una eficacia aproximada del 60%, similar al de la terapia con antimuscarínicos.^{12,14,25,26}

Comparado con los anticolinérgicos, la EPNT es más efectiva en la reducción de episodios de incontinencia urinaria de urgencia, pero similar en la reducción de síntomas de urgencia y frecuencia miccional. La terapia combinada con anticolinérgicos parece no añadir un beneficio sobre la EPNT por sí sola.

En revisiones sistemáticas de estudios que comparan la EPNT con la ETNT no se encontraron evidencias de diferencias significativas entre los dos abordajes, ni para el tratamiento de la incontinencia urinaria provocada por urgencia neurogénica, ni de aquella por urgencia no neurogénica, con reducciones similares en síntomas y mejoría en calidad de vida en ambas terapias.²⁷⁻²⁹

La eficacia mantenida (a largo plazo) ha sido reportada, con mejoría en la frecuencia urinaria diurna y la frecuencia urinaria nocturna³⁰ hasta por un período de 30 meses. Las tasas de efectos adversos son bajas.^{14,16,26} En un estudio, la falta de eficacia fue la principal razón para dejar el tratamiento.³¹

• Estimulación nerviosa sacra

La estimulación nerviosa sacra, también conocida como neuromodulación sacra, es una opción donde se realiza una estimulación eléctrica quirúrgica mínimamente invasiva, para pacientes

con síntomas de vejiga hiperactiva que no han respondido a los diversos tratamientos iniciales o a la farmacoterapia.^{10,32}

8.8. Tipos de neuromoduladores

• Recargables

Interstim micro system[®], InterStim II[®] y Axonics[®] incluyen opciones compatibles con resonancia magnética nuclear (RMN). Estos sistemas requieren que el paciente tenga la habilidad cognitiva y el deseo de manejar la tecnología. Inicialmente, se debe realizar un procedimiento de prueba, monitorizar el impacto de la estimulación en los episodios de incontinencia, en urgencia y en el uso de protectores por una o dos semanas, y posteriormente manejar y seleccionar el proceso de recarga del dispositivo.

Interstim micro[®] y Axonics[®] tienen opciones de dispositivos implantables programables y recargables, que pueden incrementar la vida de la batería hasta quince años o más, ofreciendo con esto mejor costo-beneficio que las opciones no recargables tradicionales.³³⁻³⁵

La frecuencia de recarga depende de muchos factores, incluyendo la amplitud de la estimulación y del producto seleccionado, generalmente es una vez al mes. Pacientes jóvenes y delgados frecuentemente prefieren baterías de tamaño recargable y están dispuestos a manejar la recarga y el recambio de batería por una de menos tamaño.

• Extendidos no recargables

Nuevos modelos de batería incluyen opciones no recargables, ambas de Medtronic[®] y Axonics[®]. Estos sistemas tienen baterías de funcionalidad extendida con vida de más de quince años y compatibles con RMN.^{36,37} Las baterías no recargables son de 2 a 3 veces de mayor tamaño que las recargables, pero son preferidas en pacientes que tienen o tendrán algún problema técnico con la recarga.

8.8.1. Procedimiento de inserción

La neuromodulación sacra (NMS) incluye la colocación de un cable conductor dentro del foramen de S3, que está conectado a un dispositivo de estimulación eléctrica. Este procedimiento incluye una fase de prueba y una segunda fase de

implantación (fase 1 y fase 2, respectivamente).

La fase de prueba se puede realizar con cables conductores de evaluación nerviosa percutánea temporales (ENPT), colocados unilateral o bilateralmente como un procedimiento ambulatorio. Los valores de predicción positiva de la ENPT son elevados (99%), sin embargo, los valores de predicción negativa son menores cuando se realiza el procedimiento por fases (82% vs. 92%).³⁸

Por lo tanto, es preferible el abordaje quirúrgico por fases, en donde se coloca el cable conductor dentro del foramen de S3, preferiblemente unilateralmente, y luego tunelizar el cable debajo de la piel para después conectarlo a un dispositivo estimulador temporal externo. Esta opción es la más elegida entre los pacientes. Posteriormente, los pacientes son evaluados con diario miccional y evaluación de la severidad en frecuencia, urgencia urinaria y en episodios de incontinencia de urgencia, desde tres días antes de la fase de prueba, y luego diariamente hasta dos semanas dentro de la fase de prueba. Si la mejoría es confirmada en más del 50% de estos parámetros, el paciente puede elegir la implantación permanente del neuroestimulador debajo de la piel, en el área glútea superior. Si la prueba es insatisfactoria, se retiran los cables conductores.

8.9. Análisis de las publicaciones

En 2015 una revisión de 16 estudios concluyó que había evidencia de beneficio de la neuromodulación sacra en algunos pacientes.¹² Algunos han reportado tasas de mejoría entre un 60% y un 90% y tasas de curación entre un 30% y un 50%.^{38,39}

Dispositivo Interstim[®]. En un estudio aleatorizado de 147 pacientes (93% del sexo femenino) con vejiga hiperactiva, los pacientes con NMS parecían mejorar enormemente en sus síntomas urinarios cuando se compara con aquellos que tienen terapia médica estándar (86% vs. 44%).⁴⁰

Dispositivo Axonics[®]. En un estudio observacional de 129 individuos (98% del sexo femenino) con incontinencia urinaria de urgencia, que se les implantó un dispositivo de estimulación nerviosa Axonics[®], se reportaron tasas de respuesta (> 50% de reducción de incontinencia urinaria de urgencia) de 89% en 1 año y 93% a los 2 años (121 participantes).^{41,42}

A los 2 años de seguimiento, de este 93% con respuesta, el 83% notificó más de 75% en reducción de episodios de incontinencia urinaria de urgencia, y 37% no presentaron incontinencia urinaria de urgencia en el diario miccional. Los episodios diarios de incontinencia urinaria de urgencia descendieron desde una línea base de $5,6 \pm 0,3$ a $1,0 \pm 0,2$ a los 2 años y ningún evento adverso serio fue reportado. Todos los pacientes fueron capaces de recargar el dispositivo, y el 94% no tuvo ninguna dificultad.

8.10. Comparación con inyecciones de toxina botulínica

En un estudio se compararon la toxina onabotulínica A y la NMS (InterStim®) en pacientes femeninos con incontinencia urinaria refractaria a tratamiento, en este se reportó una disminución estadísticamente significativa en la reducción de los episodios de incontinencia urinaria de urgencia en el grupo de toxina onabotulínica A (-3,9 vs. 3,3 episodios de incontinencia urinaria de urgencia diarios), y una diferencia media de 0,63, (95% CI 0,13-1,14).⁴³ La significancia clínica es desconocida.

8.11. Riesgo de eventos adversos

Los implantes iniciales del dispositivo Interstim® estaban asociados a una tasa de una alta tasa de reintervención a los 5 años (por encima del 30%) por falla del funcionamiento del dispositivo o por falla del tratamiento.^{12,44}

En un estudio de análisis de base de datos de reclamos a compañías de seguro en Estados Unidos se reportó que 14% de los pacientes que tuvieron implantes de NMS, tuvieron reintervenciones en un período menor a 1 año y 38% de 1514 de los pacientes que tuvieron el dispositivo necesitaron reintervenciones en menos de 5 años.⁴⁴ Casi la mitad de las reintervenciones en menos de 1 año, fueron por falla del dispositivo, y a los 5 años, dos tercios por falla del dispositivo y un tercio por falla en el tratamiento.

Un estudio del dispositivo del sistema de NMS Axonics®, en 51 pacientes, reportó tasas de eventos adversos en un 21%, asociados en su mayoría a

sensación de estimulación adversa.³⁹ Revisiones o retiros en el período de 1 año incluyeron, en un 8%, infección, migración o pérdida de eficacia. Datos a largo plazo de tasas de falla en los nuevos dispositivos no están disponibles hasta el momento.

Bibliografía

- Cheng T, Shuang WB, Jia DD, Zhang M, Tong XN, Yang WD, et al. Efficacy and Safety of Onabotulinumtoxin A in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11(7):e0159307. Doi: 10.1371/journal.pone.0159307. PMID: 27463810.
- Apostolides A, Dasgupta P and Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006; 49(4):644-50. Doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.010. PMID: 16426734.
- Chung E, Lee D, Gani J, Gillman M, Maher C, Brennan J, et al. Position statement: a clinical approach to the management of adult non-neurogenic overactive bladder. *Med J Aust*. 2018; 208(1):41-45. Doi: 10.5694/mja.16.01097. PMID: 29320672.
- Ni J, Wang X, Cao N, Si J and Gu B. Is repeat Botulinum toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity- A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(2):542-53. Doi: 10.1002/nau.23354. PMID: 28745818.
- Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M and Vasavada SP. American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015; 193(5):1572-80. Doi: 10.1016/j.juro.2015.01.087. PMID: 25623739.
- Kaviani A and Khavari R. Disease-Specific Outcomes of Botulinum Toxin Injections for Neurogenic Detrusor Overactivity. *Urol Clin North Am*. 2017; 44(3):463-74. Doi: 10.1016/j.ucl.2017.04.012. PMID: 28716326. PMID: PMC5604875.
- Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010; 184(6):2416-22. Doi: 10.1016/j.juro.2010.08.021. PMID: 20952013.
- Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, Sussman D, Radomski S, Sand P, et al. Durable Efficacy and safety of long-term OnabotulinumtoxinA treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: final results of a 3.5-year Study. *J Urol*. 2016; 196(3):791-800. Doi: 10.1016/j.juro.2016.03.146. PMID: 27038769.
- Farag F, Sakalis VI, Arteaga SM, Sihra N, Karavitakis M, Arlandis S, et al. What Are the Short-term Benefits and Potential Harms of Therapeutic Modalities for the Management of Overactive Bladder Syndrome in Women? A Review of Evidence Under the Auspices of the European Association of Urology, Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2023; 84(3):302-12. Doi: 10.1016/j.eururo.2023.05.014. PMID: 37331921.
- Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, Heide M, et al. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence and Mixed Urinary Incontinence. *Eur Urol* 2022; 82(1):49-59. Doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.045. PMID: 35216856.
- Harvie HS, Amundsen CL, Neuwahl SJ, Honeycutt AA, Lukacz ES, Sung VW, et al. Cost-Effectiveness of Sacral Neuromodulation versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Urgency Urinary Incontinence: Results of the ROSETTA Randomized Trial. *J Urol*. 2020; 203(5):969-77. Doi: 10.1097/JU.0000000000000656. PMID: 31738113. PMID: PMC7204548.
- Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M and Vasavada SP. American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol*. 2015; 193(5):1572-80. Doi: 10.1016/j.juro.2015.01.087. PMID: 25623739.
- Finazzi-Agrò E, Petta F, Sciobica F, Pasqualetti P, Musco S and Bove P. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2010; 184(5):2001-6. Doi: 10.1016/j.juro.2010.06.113. PMID: 20850833.
- Moossdorff-Steinhauser HF and Berghmans B. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation on adult patients with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2013; 32(3):206-14. Doi: 10.1002/nau.22296. PMID: 22907807.
- Jung CE, Menefee SA and Diwadkar GB. 8 versus 12 weeks of percutaneous tibial nerve stimulation and response predictors for overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2020; 31(5):905-14. Doi: 10.1007/s00192-019-04191-6. PMID: 31927598.
- Booth J, Connelly L, Dickson S, Duncan F and Lawrence M. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(2):528-41. Doi: 10.1002/nau.23351. PMID: 28731583.
- Sayner AM, Rogers F, Tran J, Jovanovic E, Henningham L and Nahon I. Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation in the Management of Overactive Bladder: A Scoping Review. *Neuromodulation*. 2022; 25(8):1086-96. Doi: 10.1016/j.neurom.2022.04.034. PMID: 35688702.
- van Breda HMK, Martens FMJ, Tromp J and Heesakkers JPFA. A New Implanted Posterior Tibial Nerve Stimulator for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: 3-Month Results of a Novel Therapy at a Single Center. *J Urol* 2017; 198(1):205-10. Doi: 10.1016/j.juro.2017.01.078. PMID: 28189576.
- MacDiarmid S, Staskin DR, Lucente V, Kaaki B, English S, Gilling P, et al. Feasibility of a Fully Implanted, Nickel Sized and Shaped Tibial Nerve Stimulator for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome with Urgency Urinary Incontinence. *J Urol*. 2019; 201(5):967-72. Doi: 10.1016/j.juro.2018.10.017. PMID: 31009968.
- FDA Roundup: August 18, 2023. FDA News Release. FDA. 2023. [consultada en Agosto de 2023]. Disponible en la web: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-august-18-2023>.
- Al-Danakh A, Safi M, Alradhi M, Almoiliqy M, Chen Q, Al-Nusaif M, et al. Posterior Tibial Nerve Stimulation for Overactive Bladder: Mechanism, Classification and Management Outlines. *Parkinsons Dis* 2022; 2022:2700227. Doi: 10.1155/2022/2700227. PMID: 35400016. PMID: PMC8984064.
- Bhide AA, Tailor V, Fernando R, Khullar V and Digesu GA. Posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder-techniques and efficacy. *Int Urogynecol J* 2020; 31(5):865-70. Doi: 10.1007/s00192-019-04186-3. PMID: 31853597. PMID: PMC7210232.
- Gilling P, Meffan P, Kaaki B, MacDiarmid S, Lucente V, Clark M, et al. Twelve-month Durability of a Fully-implanted, Nickel-sized and Shaped Tibial Nerve Stimulator for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome with Urgency Urinary Incontinence: A Single-Arm, Prospective Study. *Urology*. 2021; 157:71-8. Doi: 10.1016/j.urology.2021.04.039. PMID: 34048826.
- Stewart F, Gameiro LF, El Dib R, Gameiro MO, Kapoor A and Amaro JL. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD010098. Doi: 10.1002/14651858.CD010098.pub3. PMID: 27037009.
- Burton C, Sajja A and Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2012; 31(8):1206-16. Doi: 10.1002/nau.22251. PMID: 22581511.
- Wibisono E and Rahardjo HE. Effectiveness of Short Term Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Non-neurogenic Overactive Bladder Syndrome in Adults: A Meta-analysis. *Acta Med Indones*. 2015; 47(3):188-200. PMID: 26586384.
- Ramírez-García I, Kauffmann S, Blanco-Ratto L, Carralero-Martínez A and Sánchez E. Patient-reported outcomes in the setting of a randomized control trial on the efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2021; 40(1):295-300. Doi: 10.1002/nau.24554. PMID: 33118624.
- Coolen RL, Groen J, Scheepe JR and Blok BFM. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Percutaneous Tibial Nerve Stimulation to Treat Idiopathic Nonobstructive Urinary Retention: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2021; 7(5):1184-94. Doi: 10.1016/j.euf.2020.09.019. PMID: 33268327.
- Gross T, Schneider MP, Bachmann LM, Berfil F M Blok BFM, Groen J, A 't Hoen L, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol* 2016; 69(6):1102-11. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.010. PMID: 26831506.
- Del Río-González S, Aragon IM, Castillo E, Milla-España F, Galacho A, Javier Machuca, et al. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Therapy for Overactive Bladder Syndrome: Clinical Effectiveness, Urodynamic and Durability Evaluation. *Urology* 2017; 108:52-8. Doi: 10.1016/j.urology.2017.04.059. PMID: 28687483.
- Sirls ER, Killinger KA, Boura JA and Peters KM. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation in the Office Setting: Real-world Experience of Over 100 Patients. *Urology*. 2018; 113:34-9. Doi: 10.1016/j.urology.2017.11.026. PMID: 29196071.
- Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L and Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol*. 2019; 202(3):558-63. Doi: 10.1097/JU.0000000000003009. PMID: 31039103.
- InterStimTherapy. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised August 2008 [consultada en septiembre de 2020]. Disponible en la web: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080025C.pdf
- Medtronic. InterStim II system. Medtronic. 2020. [consultada en septiembre de 2020]. Disponible en la web: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/urology/sacral-neuromodulation-systems/interstim-ii.html>
- Axonics Sacral Neuromodulation System. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised. Sdata. FDA. 2019. [consultada en sembre de 2020]. Disponible en la web: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180046D.pdf
- Medtronic. Sacral Neuromodulation Systems. Medtronic. 2022 [consultada en diciembre de 2023]. Disponible en la web: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/urology/sacral-neuromodulation-systems.html>
- Axonics. What Is Overactive Bladder? Axonics. [2020-2022 [consultada en diciembre de 2022]. Disponible en la web: <https://www.axonics.com/patients/about-your-symptoms/overactive-bladder>
- Banakh M and Hassouna M. Percutaneous Nerve Evaluation Test Versus Staged Test Trials for Sacral Neuromodulation: Sensitivity, Specificity and Predictive Values of Each Technique. *Int Neurourol J* 2016; 20(3):250-4. Doi: 10.5213/inj.1630498.249. PMID: PMC5083824P-MID: 27706006.
- Blok B, Van Kerrebroeck P, de Wachter S, Ruffion A, Van der Aa F, Jairamy R, et al. A prospective, multicenter study of a novel, miniaturized rechargeable sacral neuromodulation system: 12-month results from the RELAX-OAB study. *Neurourol Urodyn*. 2019; 38(2):689-95. Doi: 10.1002/nau.23892. PMID: 30592526.
- Yamanishi T, Kaga K, Fuse M, Shibata C, Uchiyama T, et al. Neuromodulation for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015; 7(3):121-32. Doi: 10.1111/luts.12087. PMID: 26663726.
- Siegel S, Nobleff K, Mangel J, Griebeling TL, Sutherland SE, Bird ET, et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2015; 34(3):224-30. Doi: 10.1002/nau.22544. PMID: 24415559.
- Pezzella A, McCrery R, Lane F, Benson K, Taylor C, Padrony O, et al. Two-year outcomes of the ARTISAN-SNM study for the treatment of urinary urgency incontinence using the Axonics rechargeable sacral neuromodulation system. *Neurourol Urodyn*. 2021; 40(2):714-21. Doi: 10.1002/nau.24615. PMID: 33508155. PMID: PMC7986436.
- Benson K, McCrery R, Taylor C, Padron O, Blok B, de Wachter S, et al. One-year outcomes of the ARTISAN-SNM study with the Axonics system for the treatment of urinary urgency incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2020; 39(5):1482-8. Doi: 10.1002/nau.24376. PMID: PMC7384085P-MID: 32339339.
- Chughtai B, Thomas D, Sun T and Sedrakyan A. Failures of Sacral Neuromodulation for Incontinence. *JAMA Surg*. 2018; 153(5):493-4. Doi: 10.1001/jamasurg.2017.6093. PMID: PMC5875310P-MID: 29450441.

