



TÍTULO

LA TOXINA BOTULÍNICA EN NIÑOS CON MICCIÓN DISFUNCIONAL

AUTORA

María Elena Molina Vázquez

Esta edición electrónica ha sido realizada en 2019

Tutor	José María Angulo Madero
Directores	José María Angulo Madero, Alberto Parente Hernández, Laura Burgos Lucena, Rubén Ortiz, Alberto Sánchez Abuín
Curso	<i>Máster Universitario en Urología Pediátrica (2017/18)</i>
©	María Elena Molina Vázquez
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2018



Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**MÁSTER PROPIO DE LA UNIVERSIDAD
INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA EN
UROLOGÍA PEDIÁTRICA
CURSO 2017-2018**

**LA TOXINA BOTULÍNICA EN NIÑOS
CON MICCIÓN DISFUNCIONAL**

Autor: María Elena Molina Vázquez

Tutor: José María Angulo

**Directores: JOSÉ MARÍA ANGULO MADERO, ALBERTO PARENTE
HERNANDEZ, LAURA BURGOS LUCENA, RUBÉN ORTIZ,
ALBERTO SÁNCHEZ ABUÍN.**

LA TOXINA BOTULÍNICA EN NIÑOS CON MICCIÓN DISFUNCIONAL

Autor: María Elena Molina Vázquez

Tutor: José María Angulo

RESUMEN

Introducción: La presencia de trastornos funcionales del tracto urinario inferior en los niños sin enfermedad neurológica demostrable es un hecho relativamente frecuente, dichas patologías pueden provocar secundariamente problemas graves que en definitiva pueden afectar a la función renal. Uno de los diagnósticos establecidos es la micción disfuncional (MD) cuyas consecuencias, en los casos más severos, pueden ser graves y no siempre responde a los tratamientos más conservadores. Como tratamiento en estos casos se propone la inyección de toxina botulínica en el esfínter estriado con resultados variables.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de la aplicación de toxina botulínica en 10 niñas con MD tratadas en la unidad de cirugía pediátrica del hospital Gregorio Marañón. Analizamos los resultados clínicos y flujométricos: morfología de la curva-flujos, patrón electromiográfico y residuo postmiccional, antes y después de la aplicación en un período menor de 6 meses post-tratamiento.

Resultados: Revisamos 29 episodios de aplicación de toxina botulínica en esfínter externo uretral en 10 niñas con micción disfuncional no neurogénica y de riesgo, refractarias al tratamiento conservador. De un total de 29 aplicaciones 10 son excluidas por no presentar estudios flujométricos pre y post tratamiento. La media de edad de aplicación fue de 8.5 años. En todos los episodios, salvo uno de ellos, se aplicaron 100 UI toxina botulínica periuretral. Los estudios flujométricos pre-tratamiento muestran: Curva irregular o intermitente en 8 pacientes, curva en meseta en 9 pacientes y dos pacientes una morfología de la curva normal. Electromiograma: 4 niñas relajaban parcialmente el esfínter previo al episodio de tratamiento y 15 presentaban una contracción activa e intensa durante toda la micción. Residuo: 7 niñas presentaban residuo significativo previo a la indicación de toxina. Los resultados tras el episodio de aplicación de toxina fueron: Normalización o mejoría de la curva en 5 de las 19 aplicaciones (26%). (uno de ellos sólo mejoró). Normalización o mejoría electromiográfica en 7 de las 19 aplicaciones (36%). (uno de ellos sólo mejoró). Normalización del residuo en 5 de las 7 pacientes con residuo inicial (71%). La mejoría clínica de la continencia parcial o completa, objetivada en el estudio sucedió en los 14 niños con incontinencia diurna previa. Sólo un paciente con infecciones de orina previas al tratamiento las presentó durante el período de eficacia de la toxina. Al analizar los resultados en función de la edad de aplicación o de la utilización concomitante de dilatación uretral no se encontraron diferencias significativas de eficacia en función de la edad ni del uso de dilatación uretral neumática asociada.

Conclusiones: El tratamiento mediante toxina botulínica en la MD tiene unos resultados limitados a nivel flujométrico sin éstos relacionarse con los resultados clínicos que son favorables en la mayoría de los casos. Pacientes con residuo postmiccional previos al tratamiento podrían beneficiarse más que el resto de esta terapia.

Palabras clave:

Micción disfuncional, descoordinación vesicoesfinteriana, síndrome de Hinman, disfunción del tracto urinario inferior, toxina botulínica, biofeedback

INDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. JUSTIFICACIÓN, REVISIÓN Y ANTECEDENTES

- **LA DISFUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR: SÍNTOMAS, ESTUDIOS Y CLASIFICACIÓN.**
- **LA MICCIÓN DISFUNCIONAL**
- **POSIBLES TRATAMIENTOS DE LA MICCIÓN DISFUNCIONAL**
- **TOXINA BOTULÍNICA EN LA MICCIÓN DISFUNCIONAL**

3. OBJETIVOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

5. RESULTADOS

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

9. INDICE DE ILUSTRACIONES

10. BIBLIOGRAFÍA

1 .INTRODUCCIÓN

La presencia de trastornos funcionales del tracto urinario inferior en los niños sin enfermedad neurológica demostrable es un hecho relativamente frecuente y conocido desde la antigüedad. Es sobre todo, a partir los trabajos de Hinman y Allen cuando comienzan a clasificarse las diferentes situaciones patológicas y sus posibles intervenciones.(1,2,)

Al consistir, en general, en trastornos de tipo funcional se consideran, en cierto modo, patologías benignas y tienen repercusión, sobre todo, en la calidad de vida del niño. Sin embargo muchas de estas patologías pueden provocar secundariamente problemas graves como infecciones de orina, reflujo vesicoureteral...etc. Que, en definitiva pueden afectar a la función renal.

Son numerosas las denominaciones para las diferentes disfunciones del tracto urinario inferior y es actualmente, gracias a la ICCS (International Childrens Continence Society) cuando tenemos clasificación manejable y definida que nos ayuda en el manejo de estos niños.

Una de las patologías establecidas es la micción disfuncional (MD) cuyas consecuencias en los casos más severos pueden ser graves y no siempre responde a los tratamientos más conservadores. Como tratamiento en estos casos se propone la inyección de toxina botulínica en el esfínter estriado con resultados variables, por lo que revisaremos, en este estudio, la serie de casos de la unidad de Cirugía Pediátrica del Hospital Gregorio Marañón para evaluar los resultados de este tratamiento. (3,4)

2. JUSTIFICACIÓN, REVISIÓN Y ANTECEDENTES

- **LA DISFUNCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR: SÍNTOMAS, ESTUDIOS Y CLASIFICACIÓN.**

Se han elaborado numerosas formas de clasificar los patrones de disfunción miccional. La ICCS (International Childrens Continence Society) compuesta por miembros de todas las especialidades que manejan pacientes con incontinencia, elaboró en 2006 un documento para determinar correctamente síntomas, tratamientos y diagnósticos relacionados con la patología del tracto urinario en niños. (3,4)

SÍNTOMAS

Los síntomas más frecuentes relacionados con la disfunción del tracto urinario inferior (DTUI) se clasifican según la fase de la micción en la que se presentan.

Los síntomas relacionados con la fase de llenado son la incontinencia, nicturia y la urgencia miccional, que afectan principalmente a la calidad de vida, y el exceso o defecto de la frecuencia de las micciones.

Durante la fase de vaciado se describen la dificultad para iniciar la micción, necesidad de prensa abdominal para orinar y la presentación de chorro fino o intermitente. Otros síntomas derivados de los anteriores nos harían sospechar también un trastorno miccional como son las maniobras de contención, sensación de micción incompleta o escapes leves secundarios a un probable residuo o molestias a nivel genital. (Tabla 1).

SINTOMAS FASE DE LLENADO	SINTOMAS FASE VACIADO
Incontinencia	Dificultad para iniciar la micción
Urgencia	Aplicación de prensa abdominal
Nicturia	Chorro miccional intermitente
Exceso de frecuencia (>8)	Chorro miccional fino
Baja frecuencia (<3)	

OTROS SÍNTOMAS
Maniobras de contención
Sensación de falta de vaciado
Manchado
Molestias genitales

Tabla 1. Síntomas DTUI

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Disponemos de numerosos estudios para el estudio de la patología miccional, empezando por la prueba más sencilla que consistiría en un **diario miccional**, en el que el/la paciente describe fundamentalmente sus síntomas, ingesta de líquidos frecuencia y volúmenes miccionales a lo largo de varios días. 3. (Tabla 2)

The bladder diary (data to be included and information that can be extracted)

Data to be Included	Duration of Documentation*	Information That Can be Extracted
Voidings: timing and volumes	Minimum 48 hours (including nocturia volumes)	Voiding frequency Daytime urine output (if no or small amounts of incontinence urine, or pad testing performed) The 24-hour urine output (if no enuresis or enuresis volumes measured) Average voided volume Maximum voided volume

Data to be Included	Duration of Documentation*	Information That Can be Extracted
Nocturia episodes	14 Nights	Nocturia frequency
Daytime incontinence episodes	14 Days	Incontinence frequency
Enuresis episodes	14 Nights	Enuresis severity
Enuresis urine volumes†	7 Nights	Presence or absence of nocturnal polyuria
Other LUT symptoms	14 Days	Symptom frequency
Fluid intake volume, timing and type of fluid intake‡	Minimum 48 hours	The 24-hour fluid intake Fluid intake pattern
Bedtime and awakening time§	14 Days	Time spent in bed
Bowel movements	14 Days	Defecation frequency
Encopresis	14 Days	Encopresis severity

* Compromise between what is scientifically validated⁹⁻¹¹ and what is deemed practical without undue risk of noncompliance and study dropout.

† Implies measurement of weight of diapers or bedclothes and can be omitted if no urine output assessment is deemed necessary.

‡ Since urine output equals fluid intake minus insensible perspiration, these data are needed for good urine output interpretation.

§ Recommended but not mandatory.

|| Needed when encopresis or any constipation symptom is present.

Tabla 2. Diario miccional. (3).

La **flujometría** es el estudio urodinámico que se realiza con más frecuencia en niños y, si es posible, ha de acompañarse de una electromiografía perineal que objetive la relajación del suelo pélvico durante la micción y de una ecografía postmiccional para valorar el residuo significativo si existe.

Consiste en evaluar el flujo urinario mientras el paciente orina en un recipiente que mide el peso/volumen por unidad de tiempo a la vez que se objetiva la relajación del suelo pélvico durante el vaciado.

El resultado serían unos valores de flujo máximo y medio, volumen miccional y tiempo de vaciado así como la morfología de la curva obtenida. La electromiografía simultánea y la ecografía posterior, como hemos referido, completarían la prueba.

Lo ideal sería repetirlo más de una vez para tener un diagnóstico definitivo. (Imagen 1).

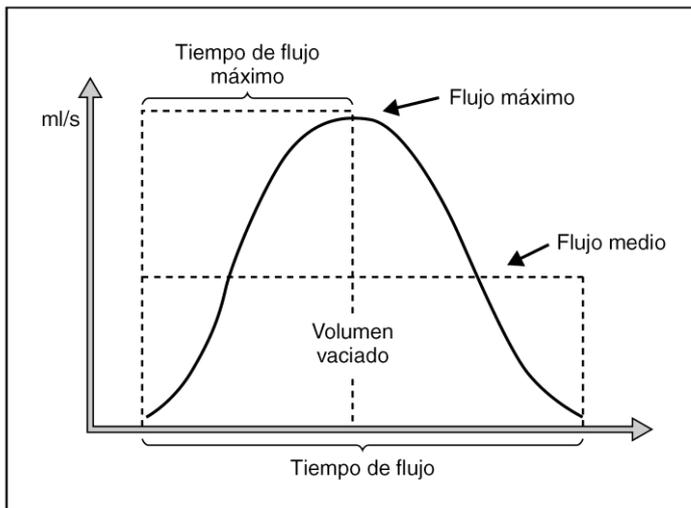


Imagen 1. Flujiometría. Curva en campana normal.

Como sabemos, existen diferentes patrones anómalos en la morfología de la curva que pueden sugerir diferentes tipos de DTUI. (Imagen 2)

Una curva en torre podría sugerir una vejiga hiperactiva. La curva en meseta nos indica una posible obstrucción al paso del flujo. Una morfología irregular podría suponer una contracción del esfínter durante el vaciado que habría que analizar junto con el EMG.

Un patrón interrumpido podría deberse a prensa abdominal por contracción vesical insuficiente.(4)

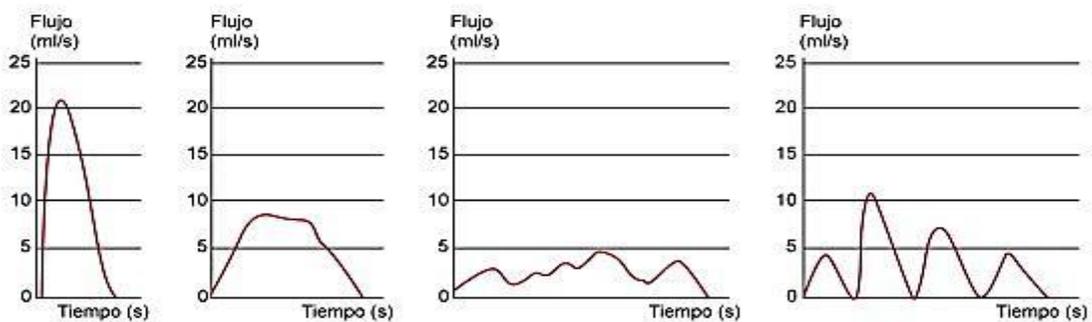


Imagen 2. Morfología de la curva anormal.

Un estudio más invasivo, es decir, la **cistomanometría**, nos informa de la situación del tracto urinario inferior durante el llenado y vaciado. Normalmente se reserva para casos de vejiga neurogénica o para situaciones graves o de difícil diagnóstico de DTUI. Mediante el sondaje vesical y la colocación de una sonda rectal mediremos la presión vesical y abdominal durante el llenado y vaciado, representando la diferencia entre éstas la presión del detrusor. Acompañaremos la prueba de una EMG al igual que la flujometría.

Obtendremos información durante la fase de llenado y vaciado. Los datos más importantes serán:

- Sensación
- Capacidad vesical
- Complianza vesical durante el llenado
- Actividad del detrusor durante el llenado
- Actividad esfintérea durante el llenado y vaciado.
- Curva de vaciado.

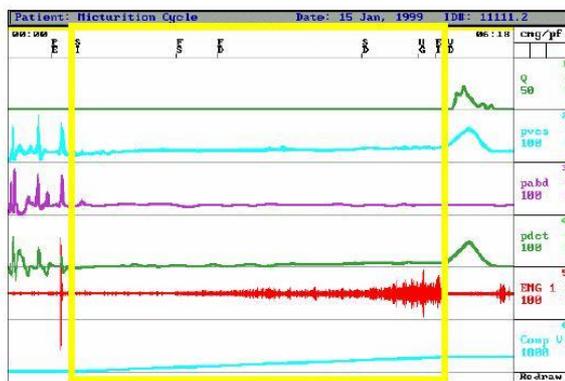


Imagen 3. Cistomanometría normal.

Una cistomanometría normal implica una capacidad vesical y sensación acorde con la edad del niño, una presión vesical casi constante durante el llenado, ausencia de contracciones del detrusor durante el llenado, actividad esfínteres presente sobre todo al final del llenado y ausente durante la micción y una curva de vaciado en campana acompañada de una presión detrusorial homogénea y activa.

La **ecografía** siempre será un complemento diagnóstico poco invasivo que puede aportarnos información respecto a la repercusión de la DTUI en la vía urinaria. Una vejiga engrosada o trabeculada, dilatación de tracto urinario superior, presencia de detritus...etc. Pueden sugerir la implicación de la vía urinaria en el trastorno, ya sea de forma primaria o secundaria.

CUADROS CLÍNICOS

Los diagnósticos posibles y establecidos una vez elaborados todos los estudios pertinentes son los siguientes. Estos diagnósticos, incluida la incontinencia, son aplicables a partir de la edad en que se alcanza el control de la vejiga o a partir de los 5 años.^(3,4)

La enuresis o incontinencia nocturna intermitente consiste en presentar incontinencia durante el sueño. La enuresis es un síntoma y un diagnóstico. Puede tratarse de enuresis monosintomática y no monosintomática basada en la presencia o ausencia de sintomatología diurna concomitante. Los síntomas asociados relevantes para esta definición son los descritos previamente: aumento / disminución de la frecuencia de vaciado, incontinencia diurna, urgencia, dificultad para iniciar la micción, esfuerzo, flujo débil o intermitente, maniobras de retención, sensación de vaciado incompleto, goteo posterior a la micción y dolor genital. El término enuresis secundaria se reserva para los niños que han tenido un período seco previo de al menos 6 meses, de lo contrario, debe usarse el término enuresis primaria.

Hiperactividad vesical: Cuyo síntoma fundamental es la urgencia miccional. La incontinencia también suele estar presente, al igual que el aumento de la frecuencia miccional. Estos niños, si realizaran un estudio cistomanométrico, podrían presentar contracciones no inhibidas del detrusor en la fase de llenado.

Postponedor de la micción: Se dice de los niños con incontinencia diurna que son observados por sus cuidadores y que describen que pospone la micción de forma habitual utilizando maniobras de continencia. Esto a menudo se asocia con una frecuencia de micción baja y una sensación de urgencia por una vejiga llena. Muchos de estos niños tienen asociado algún trastorno del comportamiento.

Vejiga hipoactiva: Se trata de niños con baja frecuencia miccional acompañada de esfuerzo para el vaciado, es decir, aumentos de la presión intraabdominal para iniciar, mantener o completar la micción. Los niños a menudo presentan un patrón interrumpido en la fluometría y podrían tener un defecto de contractilidad del detrusor en la cistomanometría.

Micción disfuncional: Son niños que contraen el esfínter uretral durante el vaciado. La única manera de diagnosticarlo es mediante un estudio flujométrico con electromiografía que confirme una contracción en el electromiograma durante el vaciado acompañado en muchas ocasiones de una curva irregular o interrumpida. El cuadro se describirá con más profundidad en la siguiente sección.

Obstrucción: Sucede en niños con algún tipo de impedimento mecánicos o funcional durante el vaciado. Se caracteriza por una mayor presión del detrusor y una disminución del flujo de orina.

Incontinencia de esfuerzo: Es la pérdida de pequeñas cantidades de orina durante el esfuerzo o al aumento de la presión intraabdominal. Es raro en niños neurológicamente normales.

Reflujo vaginal: Es una incontinencia de escasa cuantía que ocurre en los 10 minutos posteriores a la evacuación normal, lo cual no suele asociar otros síntomas de DTUI.

Incontinencia de la risa: Es un diagnóstico infrecuente en el que se produce una micción completa durante o inmediatamente después de reírse. La función de la vejiga es normal cuando el niño no se está riendo. Ha de diferenciarse de pérdidas de orina durante episodios de falta de concentración, como la risa, que suceden en las situaciones anteriores, más frecuentes, como vejiga hiperactiva o postponedores.

Frecuencia urinaria diurna excesiva: .Son niños que vacían a menudo, al menos una vez cada hora, y con pequeños volúmenes sólo durante el día. La incontinencia no es un síntoma habitual y el comportamiento nocturno de la vejiga es normal para la edad del niño. El término es aplicable a partir de la edad de control de la vejiga diurna o 3 los años.

- **LA MICCIÓN DISFUNCIONAL**

La micción disfuncional (MD), como hemos visto, es un trastorno miccional que se caracteriza por una actividad esfintérica estriada durante el vaciado en ausencia de una etiología neurológica comprobada. Puede presentarse a cualquier edad y con distintos grados de gravedad y, en ocasiones, puede simular una vejiga neurógena. La incidencia varía del 4 al 46% en las consultas de urología según la definición y metodología de los estudios que lo estiman.

Anatomía

El esfínter uretral estriado corresponde al esfínter externo y se encuentra a nivel del suelo de la pelvis, el esfínter interno, de músculo liso, forma parte de la anatomía uretral. (Imagen 4)

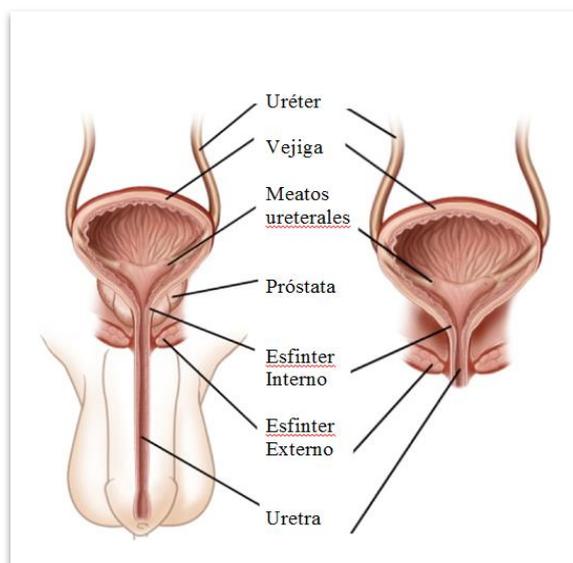


Imagen 4. Anatomía uretral.

Etiopatogenia

Se piensa que la MD es un problema aprendido, un mal hábito, que podría deberse o relacionarse con varios factores:

- Una educación para la micción inadecuada con malos hábitos posturales.
- Una respuesta a la urgencia miccional secundaria a infecciones de orina, a una elevada actividad del detrusor o a micciones infrecuentes.
- Se ha visto también que la MD puede ser el resultado de una dinámica miccional infantil e incluso fetal o tener orígenes familiares o hereditarios. (8)
- Se ha relacionado además con problemas de conducta.

La asociación de del estreñimiento puede agravar los síntomas urinarios de la MD. Algunos pacientes con MD padecen problemas neurológicos ocultos que se manifestarán a lo largo de la vida por lo que sobretodo, en niños con MD severa e inexplicada ha de buscarse un origen neurológico. (6,7,9,10) Los signos indirectos de una lesión neurológica pueden manifestarse como lesiones cutáneas en la espalda u otros signos neurológicos en extremidades inferiores, en ambos casos ha de realizarse una resonancia magnética (RMN). Una expresión facial anómala podría sugerir un Síndrome Urofacial en el que la anomalía miccional asocia una expresión facial característica que se ha atribuido a la cercanía de ambos centros a nivel cerebral.

Otros problemas en los que se ha visto cierta relación con la MD , sobretodo en la edad adulta, son la vejiga dolorosa, en la que la obstrucción de la salida de la vejiga podría aparecer hasta en el 48% de las mujeres que lo padecen, podría también estar desencadenado hormonalmente o relacionarse con la hipercalciuria idiopática.

Manifestaciones clínicas

La incontinencia urinaria ya sea durante el día o durante la noche es la manifestación más frecuente y puede deberse a una hiperactividad del detrusor (presente en el 90% de los casos) que es secundaria a una vejiga que lucha con frecuencia contra un esfínter cerrado, o deberse a infecciones urinarias y/o a la existencia de residuo urinario por micción incompleta.

Las infecciones urinarias, normalmente debidas al residuo miccional, son otra manifestación posible, sin embargo, en casos de MD severa podrían deberse a un reflujo vesicoureteral secundario y con ello producir daño renal, por lo que hemos de estar alerta.

No es infrecuente que la micción disfuncional asocie problemas de eliminación intestinal, lo que antiguamente se denominaba síndrome de eliminación disfuncional y ahora se establece como “Bowel and bladder disfunction”, refiriéndose a ambos trastornos unidos en una entidad. (11)

Todo ello puede agravarse por los trastornos del comportamiento que pueden asociar.

Se puede observar una expresión facial característica en los casos de síndrome orofacial.

Diagnóstico

Una exploración física inicial es indispensable en la primera consulta, ésta ha de incluir la exploración abdominal, genital y rectal así como neurológica de extremidades y de posibles estigmas de espina bífida a nivel dorsolumbar.

Aunque serán necesarios otros estudios complementarios, es la flujometría combinada con electromiografía perineal la que nos proporcionará el diagnóstico de micción disfuncional. En ella veremos un flujo anormal, irregular o interrumpido junto con una contracción electromiográfica del esfínter estriado. En ocasiones también aparece un flujo normal o en meseta que no descartaría el diagnóstico esto puede deberse a que, tanto la contracción como la relajación del esfínter externo estriado ocurren rápidamente y esto puede anular la micción irregular o interrumpida.

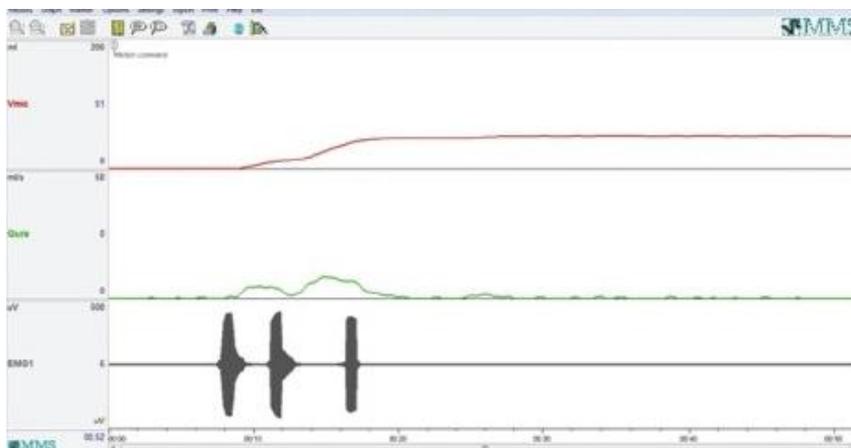


Imagen 5. Flujometría con micción disfuncional (7)

Marcadores de alto riesgo, como son la hidronefrosis, el reflujo vesicoureteral, la insuficiencia renal o una marcada dificultad de evacuación, deben impulsar una evaluación urodinámica formal y una evaluación neurológica por imagen. Sin embargo los pacientes sin estos síntomas pueden comenzar a tratarse sin necesidad de pruebas más invasivas. La disinergia puede estar al nivel del esfínter uretral estriado, el suelo pélvico o ambos ("complejo esfínter uretral estriado- suelo pélvico") ambos podrían diferenciarse en la video-urodinámica, pero en este momento no existe consenso en cuanto a su necesidad y utilización en la MD. (12)

La ecografía vesical y abdominal incluyendo la medida de la orina residual postmiccional es un método de evaluación básico en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior. Todos los niños con micción disfuncional o con cualquier otro síntoma del tracto urinario inferior, además, han de realizar también un cultivo urinario.

Cistoscopia: No se recomienda la cistoscopia diagnóstica de rutina pero sí en pacientes resistentes al tratamiento para descartar obstrucción del tracto urinario inferior de otra etiología.

Cistouretrografía miccional (CUMS): En los niños con MD podría apreciarse una dilatación de la uretra proximal, en las niñas, o de la uretra prostática en varones. Pueden además objetivarse signos radiológicos de “vejiga de lucha” como trabeculaciones e incluso divertículos, pudiendo también presentarse RVU, todo ello indicaría que estamos ante un paciente de alto riesgo nefrológico. La CUMS se recomienda en todos los pacientes con dificultad miccional sintomática. En algunas situaciones, una videourodinámica, si está disponible en nuestro centro, puede sustituir a la CUMS.

- **POSIBLES TRATAMIENTOS DE LA MICCIÓN DISFUNCIONAL**

El objetivo del tratamiento es permitir que el paciente aprenda a coordinar la micción relajando el esfínter durante ésta permitiendo de esta forma el vaciado. En los pacientes de bajo riesgo la uroterapia básica o el Biofeedback pueden ser suficiente, no así en los pacientes de alto riesgo, en los que en ocasiones son necesarios tratamientos más invasivos como el cateterismo intermitente.

UROTERAPIA

Está demostrado que la uroterapia es eficaz hasta en el 90% de los niños con MD, tanto en lo que respecta a la dinámica vesical como a las consecuencias de su disfunción: infecciones, estreñimiento e incluso reflujo vesicoureteral secundario. (13, 14).

La dinámica de tratamiento ha de realizarse por escalones comenzando con medidas higiénicas básicas y manejo del estreñimiento complementándose con biofeedback si es preciso.

Medidas higiénicas

Las medidas higiénicas o la educación para una correcta micción son imprescindibles:

- Adecuada hidratación.
- Micción cada 2-3horas
- Relajación y comodidad a la hora de orinar, con la ropa bien retirada y pies elevados si es preciso.

Manejo del estreñimiento

Es conocida la relación existente entre el estreñimiento y los síntomas urinarios, se cree que esta relación es debida a la inervación común de ambos sistemas a partir de las raíces sacras y a la proximidad de su anatomía. Además la mala coordinación del suelo pélvico puede producir estreñimiento a su vez. (15) El manejo del estreñimiento ha de comenzarse con dieta y hábitos adecuados o con laxantes si es necesario.

Biofeedback

El llamado Biofeedback puede realizarse desde los 4 años y su eficacia se atribuye a la reversibilidad de la MD. Consiste en aprender, gracias a una animación asociada al EMG, a coordinar adecuadamente la micción siendo necesarias normalmente varias sesiones. (Imagen 6) Hasta el 80% de los niños pueden mejorar gracias al tratamiento en

todos los aspectos, tanto flujométricos como clínicos sin mejorar ambos siempre en paralelo. (16, 17, 18)

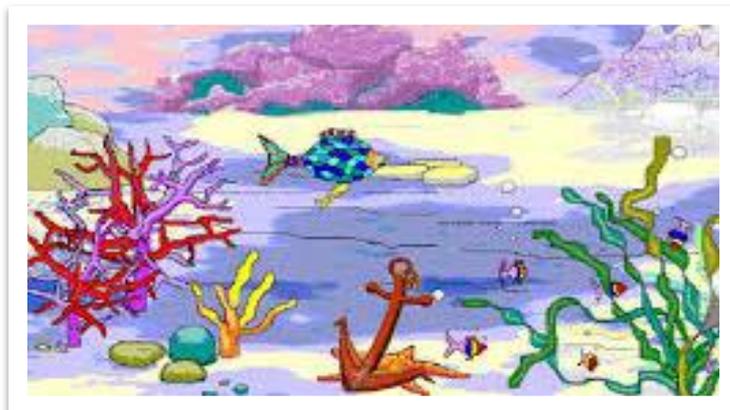


Imagen 6. Biofeedback. MMS int.

Alteraciones del comportamiento

La micción disfuncional puede coexistir con alteraciones del comportamiento y a su vez contribuir a la aparición de problemas psicosociales

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Alfa antagonistas

Los bloqueantes alfa selectivos tienen la capacidad de relajar el cuello de la vejiga, no el esfínter estriado, que es el implicado en la micción disfuncional. Sin embargo existen numerosos estudios que reportan su eficacia en la mejoría del vaciado y del residuo en casos no muy severos. El fármaco más utilizado es la Tamsulosina, tratamiento además bien tolerado por los pacientes en general. (19)

Anticolinérgicos

Se utilizan principalmente para mejorar la relajación de un detrusor hiperactivo consecuencia de la mala coordinación, no tratan por tanto la causa del problema sino su consecuencia. No están exentos de efectos secundarios y además favorecen el estreñimiento y la aparición de residuo postmiccional. La Oxibutinina se suele administrar a una dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg dos o tres veces al día.

NEUROMODULATION

La neuromodulación sacra se ha utilizado para los diferentes tipos de disfunción del tracto urinario inferior y se plantea como una solución viable y eficaz. Es capaz de resolver o mejorar con variables porcentajes de eficacia un amplio porcentaje de niños con problemas tanto en la fase de llenado como en la de vaciado. (20,21)

También la estimulación percutánea del nervio tibial realizada con una pauta establecida de tiempo semanal durante tres meses obtiene buenos resultados tanto en la hiperactividad vesical como en la micción disfuncional y se plantea como opción de tratamiento.

(22)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Toxina botulínica

En el siguiente apartado se tratarán los antecedentes y estado actual del tratamiento con toxina botulínica.

Otros tratamientos

Se ha utilizado la dilatación uretral en mujeres con micción disfuncional para favorecer el vaciado con resultados poco alentadores a corto plazo, con elevado índice de recidiva y con aparición de complicaciones por lo que no es un tratamiento a tener en cuenta por el momento. (23)

- **TOXINA BOTULÍNICA EN LA MICCIÓN DISFUNCIONAL**

LA TOXINA BOTULÍNICA

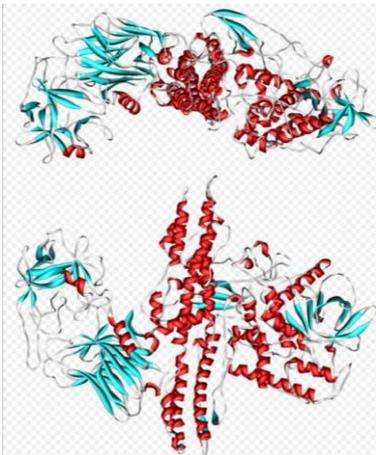


Imagen 7. Toxina botulínica (24)

La toxina botulínica es una proteína soluble en agua incolora e inodora producida por la bacteria *Clostridium Botulinum*. (Imagen 7) Esta potente neurotoxina impide la transmisión de la señal nerviosa desde las neuronas hacia los músculos provocando una parálisis muscular tanto a nivel vegetativo como muscular estriado. Una intoxicación por ésta se denomina Botulismo cuyo cuadro se caracteriza por parálisis muscular progresiva y alteraciones vegetativas pudiendo derivar en fallecimiento por insuficiencia respiratoria.

Existen siete variantes inmunológicas producidas por las diferentes cepas de bacteria denominadas desde la A a la G, son la tipo A y B las que se han utilizado en medicina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Esta toxina inhibe a nivel local y de forma temporal impide la liberación de Acetil Colina de la que depende la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular, tanto a nivel de músculo liso como estriado. Ésto se traduce en una falta de contracción de la musculatura en la zona de liberación o a nivel sistémico si se trata de una intoxicación.(Imagen 8)

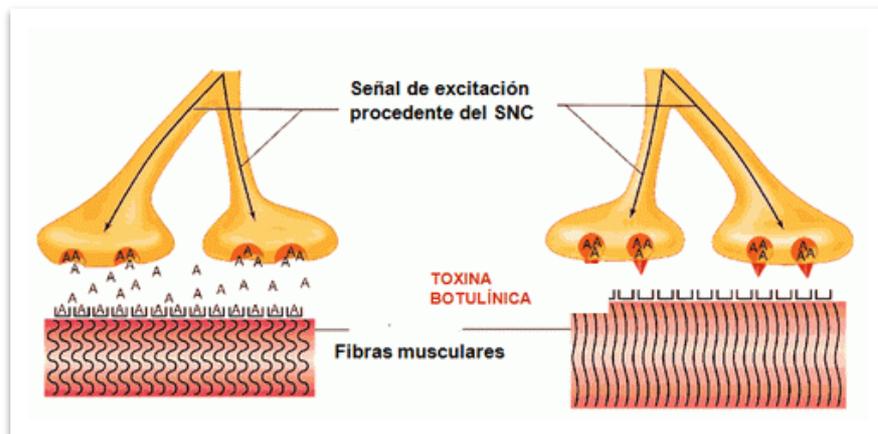


Imagen 8 . Mecanismo de acción de la toxina botulínica

UTILIZACIÓN EN MEDICINA

El oftalmólogo Alan B. Scott , en los años 70 comenzó a utilizar la toxina botulínica como tratamiento para el estrabismo, desde entonces son numerosas y variadas las aplicaciones desarrolladas de esta toxina. (25. Se ha aplicado fundamentalmente en las distonías musculares focales mediante la infiltración de la zona, siendo el tratamiento de elección en la tortícolis espasmódica, el blefaroespasma y en ciertas distonías ocupacionales. También se puede utilizar en determinados casos de espasticidad o rigidez y en dolores musculares crónicos refractarios a otros tratamientos. Otros usos para este fármaco son la hiperhidrosis, la sialorrea y los tratamientos estéticos, siempre con una eficacia temporal con necesidad de repeticiones periódicas.

El uso de la toxina botulínica en la disfunción del tracto urinario comenzó en 1988 gracias a los trabajos de Denis Dykstra que comenzó con las primeras inyecciones esfinterianas para la disinergia vesicoesfinteriana en pacientes neurológicos. Le siguió Brigitte Schurch extendiendo sus aplicaciones mediante la punción del detrusor en este mismo tipo de pacientes (28). El grupo de Steinhardt publicó los primeros resultados con la punción esfinteriana en niños neurológicamente normales.

Hasta ahora por lo tanto, y gracias al estudio y desarrollo posterior, existen por el momento, dos aplicaciones establecidas, una de ellas es en el tratamiento de la vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento médico mediante la inyección intravesical de toxina. Por otro lado se utiliza también, como veremos en el siguiente apartado, como tratamiento para la micción disfuncional mediante inyecciones en esfínter. (25 , 26, 27, 28)

TOXINA BOTULÍNICA EN LA MICCIÓN DISFUNCIONAL

Indicaciones

Estaría indicado en pacientes con micción disfuncional de riesgo refractaria a los tratamientos no invasivos, fundamentalmente refractarios a la uroterapia.

Técnica

La inyección de toxina en esfínter puede realizarse vía perineal parauretral, técnica utilizada sobretodo en niñas, o vía uretroscópica en varones. La cantidad a inyectar varía entre 50 y 500 UI repartidas por el esfínter, en ambos casos las punciones suelen realizarse en los cuatro puntos cardinales a la altura del esfínter externo.

Complicaciones

Incontinencia transitoria.

Infección urinaria postoperatoria.

Nauseas vómitos, disfagia o dificultad respiratoria.

Antecedentes

Los estudios con respecto a la inyección de toxina botulínica en esfínter externo para tratar la micción disfuncional, siempre con el objetivo de romper el círculo patológico en el que los pacientes se encuentran, son variados y no muy numerosos. Encontramos varios estudios de series de casos con resultados dispares.

Radojicic et al, en 2006, estudiaron retrospectivamente un grupo de 20 niños de ambos sexos con MD y fracaso del tratamiento médico, en los que aplicó toxina botulínica (50-100ud) en esfínter de forma transperineal, 17/20 pacientes mejoraron significativamente en cuanto al residuo postmiccional a los 6 meses de la inyección. Como complicación uno de ellos manifestó incontinencia transitoria. (29)

Mokheles y su grupo realizaron un estudio prospectivo en 10 niños con micción disfuncional de riesgo, muchos de ellos con RVU y necesidad de cateterismo intermitente. En este caso se repetía mensualmente la inyección si existía buena respuesta. 9 pacientes dejaron de necesitar cateterismo inmediatamente después de la inyección, el 90% redujeron su residuo, las presiones de fuga en los estudios posteriores disminuyeron significativamente y hubo mejoría significativa en los flujos urinarios de vaciado.(30)

Petronijevic y su grupo trataron de forma transperineal a 9 niñas con MD de riesgo complementado con biofeedback, fueron seguidas durante 6 meses con mejoría significativa clínica y en determinados parámetros flujométricos (volumen miccional y reducción de residuo). (31)

Franco et al revisaron retrospectivamente 16 pacientes con micción disfuncional refractaria al tratamiento médico y uroterápico. Se les aplicó toxina (entre 100 y 300 UI) vía endoscópica. 12 niños de los 14 incontinentes estaban secos ya en la primera visita

postoperatoria. El residuo postmiccional medio mejoró significativamente, no así los parámetros flujométricos. Algunos pacientes tuvieron incontinencia transitoria, sobre todo los niños postponedores voluntarios, que mejoró cuando dejaron de postponer la micción. (32).

El grupo de Gino y Vricela revisó de forma retrospectiva 12 niños con MD, niños y niñas, con una media de edad de 10 años, la MD era refractaria al tratamiento médico. Se inyectó vía endoscópica 100UI de toxina y se siguieron entre 2 y 4 años, 6 de ellos precisaron reinyección. 8 niños mejoraron significativamente los parámetros flujométricos, tres de los que no mejoraron tenían problemas psiquiátricos. (33).

Existen varios estudios con referencia a la toxina botulínica en MD de niños neurológicos, lo cual no es el objetivo de nuestra revisión pero muestran una resolución sintomática y flujométrica en torno al 50%. (34)

El grupo de Hoen revisó 20 casos de MD en los que se utilizó toxina seguidos durante un año, 16 de ellos niñas, en este caso excluye a los pacientes con patología psiquiátrica asociada. De forma significativa aumentó el número de niños con residuo no significativo, mejoró el estado de continencia y de aparición de ITUs. Dos niños no mejoraron en absoluto. (35)

Uno de los únicos estudios randomizados que existen al respecto, al menos por el momento, incluyen 31 pacientes adultos con MD además de otros 31 con detrusor hipoactivo. Se les infiltró 100UI de toxina vs placebo. En todos ellos se realizó, al mes de la inyección, encuestas de valoración subjetivas y estudio videourodinámico. En ambos grupos hubo una mejoría subjetiva en los scores de percepción sin diferencias significativas entre ambos grupos. En parámetros urodinámicos hubo mejoría significativa intragrupal en el grupo de la toxina, sin existir ésta al compararlo con el grupo placebo. Al repetir la infiltración una segunda vez sí hubo más índice de mejoría.(36)

3. OBJETIVOS

Nuestro objetivo, como hemos mencionado, es describir las repercusiones flujométricas y clínicas de la toxina botulínica en la serie de casos de niños con MD tratados en la unidad de cirugía pediátrica del hospital Gregorio Marañón.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de la serie de casos de niñas con MD tratados en la unidad de cirugía pediátrica del hospital Gregorio Marañón mediante aplicación de toxina botulínica.

Analizamos los resultados clínicos y flujométricos: morfología de la curva-flujos, patrón electromiográfico y residuo postmiccional antes y después de la aplicación en un período menor de 6 meses posttratamiento. Una morfología de la curva en campana y un EMG con relajación adecuada durante la micción la consideraremos en el estudio como un patrón normal, una morfología en meseta con relajación parcial del esfínter se considerará como MD con patrón flujométrico “intermedio”, la morfología intermitente o irregular de la curva con contracciones activas del esfínter durante toda la micción se considera en el estudio un patrón flujométrico anormal. Un residuo ecográfico mayor

del 5-10% del volumen miccional total será significativo. Valoraremos la posible variabilidad de resultados en función de la edad y dilatación uretral concomitante.

5. RESULTADOS

Revisamos la aplicación de toxina botulínica en esfínter externo uretral en 10 niñas con micción disfuncional no neurogénica. Contamos con un total de 29 aplicaciones de toxina, de las cuales, sólo en 19 de ellas, podemos realizar un estudio comparativo de las flujometrías con electrodos pre y post tratamiento además del estudio clínico.

Clinicamente todos los pacientes presentaban síntomas de riesgo asociados a su patrón flujométrico compatible con micción disfuncional, tales como infecciones de orina y RVU secundario, además la mayoría presentaban incontinencia diurna y nocturna relacionada con su síndrome miccional. La indicación de terapia con toxina se realizó en todos los casos por falta de respuesta tanto clínica como flujométrica al biofeedback.

En los estudios flujométricos pre-tratamiento objetivamos:

-Curva anormal en 8 pacientes (0), curva en meseta en 9 pacientes (1) y dos pacientes con morfología de la curva normal (2).

-EMG: 4 niñas relajaban parcialmente el esfínter previo al episodio de tratamiento (1) y 15 presentaban una contracción activa e intensa durante toda la micción (0).

-Residuo: 7 niñas presentaban residuo significativo previo a la indicación de toxina.

El rango de seguimiento y control flujométrico y clínico posterior se situó entre 1 y 6 meses.

PACIENTE	SINTOMAS PRUEBAS DE IMAGEN	EPISODIO BOTOX	EDAD(AÑOS)	DILATACIÓN CON BALÓN	FUJOMETRIA (CURVA,FLUJOS) PREBOTOX	EMG PREBOTOX	RESIDUO MICCIONAL PREBOTOX
1	ITU, Síndrome enuretico	1	8			1	0+
1		2	10			2	1
1		3	11			2	1
2	ITU, ectaxia piélica, síndrome enuretico	4	8	SI		1	0
3	ITU, RVU	5	7			1	0
4	ITU, Retención orina	6	5			1	1
4		7	11			0	0+
4		8	12			0	0+
5	ITU	9	8			0	0
6	ITU, Síndrome enuretico	10	6			1	0
6		11	9			0	0+
7	RVU, Síndrome enuretico	12	6			1	0
7		13	8			0	0+
8	RVU, Síndrome enuretico	14	9	SI		1	0
9	ITU, Síndrome enuretico	15	7			1	0
9		16	8	SI		0	0+
9		17	9	SI		1	0
10	ITU, Síndrome enuretico	18	9	SI		0	0
10		19	12	SI		0	1

Tabla 3. Estudio pretratamiento: Curva anormal (0), curva en meseta (1) curva normal(2). EMG: relajación perineal parcial (1) contracción activa e intensa durante toda la micción(0). RPM significativo(+).

La media de edad de aplicación fue de 8.5 años. En todos los episodios salvo en uno de ellos se aplicaron 100 UI toxina botulínica periuretral en los 4 puntos cardinales. Algunos de los casos asociaron dilatación neumática con balón en el mismo procedimiento.

Clínicamente todos los pacientes con síndrome miccional previo mejoraron o resolvieron su incontinencia diurna, los síntomas diurnos y refirieron una mejoría considerable en su calidad de vida, razón por la que se repitieron las inyecciones. Los escapes nocturnos asociados no mejoraron de forma completa en ninguno de los pacientes. Una niña cuyo síntoma inicial eran ITUs no mejoró, pero esta paciente asociaba anomalías urológicas además de la MD que no podemos descartar que fueran causa de sus ITUs. Del resto, ningún paciente con infecciones de orina previas al tratamiento las presentó durante el período de eficacia de la toxina.

Los resultados flujométricos tras el episodio de aplicación de Botox fueron:

-Normalización o mejoría de la curva en 5 de las 19 aplicaciones (26%). (uno de ellos sólo mejoró)

-Normalización o mejoría electromiográfica en 7 de las 19 aplicaciones (36%). (uno de ellos sólo mejoró) 36%

-Normalización del residuo en 5 de las 7 pacientes con residuo inicial (71%).

PACIENTE	EPISODIO BOTOX	FLUJOMETRIA (curvas, flujos) POSTBOTOX	EMG POSTBOTOX	RESIDUO POSTBOTOX	CLINICA POSTINYECCIÓN
1	1	0	0		Mejoría continencia diurna, no ITU
1	2	0	0		
1	3	3	2		
2	4	0	0		No ITU, menos síntomas diurnos, ectaxia sin cambios
3	5	2	2		No ITU
4	6	2	2		ITUs
4	7	0	0 +		
4	8	0	0 +		
5	9	1	0		No ITU
6	10	1	0		Mejoría síntomas diurnos, no ITU
6	11	2	2		
7	12	1	1		Mejoría completa sin pérdidas.
7	13	0	0		
8	14	0	2		Mejoría completa durante el día.
9	15	1	0		Escasas pérdidas diurnas
9	16	0	0		
9	17	0	0 +		
10	18	0	0 +		Mejoría diurna
10	19	2	2		Mejoría durante el día

Tabla 4. **Estudio postratamiento:** Curva anormal (0), curva en meseta (1) curva normal(2). EMG: Relajación perineal completa (2), relajación perineal parcial (1), contracción activa e intensa durante toda la micción(0). RPM significativo(+).

*Llama la atención que hubo 2 casos con empeoramiento de la curva, en uno de los casos empeoró el EMG y tres niños sin residuo previo lo presentaron después de la inyección.

Al analizar los resultados en función de la edad de aplicación o de la utilización concomitante de dilatación uretral no se encontraron diferencias significativas de eficacia en función de la edad ni del uso de dilatación uretral neumática asociada.

En nuestro trabajo sólo una paciente presentó una complicación postquirúrgica: retención urinaria postratamiento, esta paciente compleja ya presentaba episodios de retención urinaria previamente.

6. DISCUSIÓN

Sabemos que existe un porcentaje de 10-40 % de los niños con MD que no responden al tratamiento habitual de uroterapia y biofeedback. Este grupo de pacientes ha de someterse a un escalón terapéutico superior en el que se encuentra la administración de toxina botulínica en esfínter externo, entre otras terapias posibles.

Previo al tratamiento estos niños han de someterse a un estudio psiquiátrico dado que la asociación de patología psicosocial concomitante es un factor que implica una menor eficacia de los tratamientos de la MD. (32). En nuestra serie solo dos niños requirieron dicha evaluación que finalmente fue normal.

La indicación de toxina botulínica requiere un protocolo previo de uroterapia y biofeedback de al menos 6 sesiones, en nuestros pacientes el rango de sesiones antes de la aplicación toxina se encontró entre 4 y 6 complementadas con ejercicios domiciliarios.

Con respecto a la dosis de toxina, en esta serie se han utilizado dosis de 100UI, excepto en un caso que se aplicaron 30 UI, la dosis de 100UI se encuentra dentro del rango más ampliamente aceptado, sin embargo existen estudios que reportan un mayor índice de eficacia con dosis de 300UI, que aún se encuentran muy por debajo de la dosis letal intravascular de 39-49 UI por kg de peso. (32)

La eficacia de la toxina alcanza su máximo a las 4-6 semanas de la inyección siendo su duración eficaz entre 3 y hasta 12 meses. Los estudios flujométricos y revisiones clínicas de control revisadas en nuestra serie se realizaron entre 1 y 6 meses después del tratamiento por lo que se situaron dentro del rango de eficacia, los controles realizados de forma más precoz no reportaron mayores índices de mejoría. Las inyecciones repetidas se consideran válidas incluso hasta en 11 ocasiones en el mismo paciente, nuestro estudio se basa en varios tratamientos en un total de 10 niñas en períodos de tiempo separados por, al menos, el rango de efecto de la toxina. (34)

La eficacia del tratamiento con toxina se evalúa en la muchos de los diferentes estudios mediante resultados flujométricos y, como hemos visto, dichos parametros mejoran, con una eficacia limitada, en la mayoría de los estudios, incluido el prospectivo realizado por Jiang et al. (36)

La mejoría clínica en muchos de los estudios consultados es evidente y mayoritaria (31,32,35). En nuestra revisión objetivamos una clara mejoría en la continencia diurna de los pacientes al igual que de los síntomas diurnos (urgencia y frecuencia), mejoría que no se correlaciona con una flujometría coordinada en la mayoría de ellos.

Vemos que, en muchos estudios consultados destaca la mejoría del residuo postmiccional, al igual que en nuestro estudio. (29,30). En nuestra revisión los resultados flujométricos tras la aplicación de toxina son pobres salvo la mejoría del RPM en los pacientes que lo asociaban previamente. El grupo de Petronevik et al. no objetiva diferencias en los parámetros flujométricos, solamente en el RPM, todo ellos nos podría hacer pensar que la inyección de toxina botulínica podría estar más indicada en niños con RPM significativo.

7. CONCLUSIONES

El tratamiento mediante toxina botulínica en la MD tiene resultados limitados a nivel flujométrico sin éstos relacionarse con los resultados clínicos que son favorables en la gran mayoría de los casos. Pacientes con residuo postmiccional previo al tratamiento podrían beneficiarse más que el resto de esta terapia.

8. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Considero que, dadas las numerosas posibilidades terapéuticas en la micción disfuncional, sería interesante elaborar un protocolo dirigido a los diferentes subgrupos de pacientes con MD no neurogénica. Antes de dicha elaboración se requeriría un mayor número de estudios prospectivos al respecto.

9. INDICE DE ILUSTRACIONES

Tabla 1. Síntomas DTUI.

Tabla 2. Diario miccional.

Imagen 1. Flujometría. Curva en campana normal.

Imagen 2. Morfología de la curva anormal.

Imagen 3. Cistomanometría normal.

Imagen 4. Anatomía uretral.

Imagen 5. Flujometría con micción disfuncional .

Imagen 6. Biofeedback. MMS int.

Imagen 7. Toxina botulínica.

Imagen 8 . Mecanismo de acción de la toxina botulínica.

Tabla 3. Estudio pretratamiento.

Tabla 4. Estudio postratamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Allen TD. Non-neurogenic neurogenic bladder. *J Urol*. 1977;177:232–8.
- 2 Hinman F. Urinary tract damage in children who wet. *Pediatrics*. 1974;54:143–50.
- 3 The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. Nevéus T1, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung CK, Djurhuus JC *J Urol*. 2006 Jul;176(1):314–24.
- 4 Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2014; 191: 1863–5.
- 5 Urodinámica Pediátrica paso a paso. Luque Mialdea R, Martín Crespo R. Ed1. Octubre 2014. Ed. Luque, Martín Crespo.
- 6 Yeung CK, Sihoe JD, Bour SB. Voiding dysfunction in children: Nonneurogenic and neurogenic. In: Wein AJ, Kovoussi LR, Novick AC, et al., editors. *Campbell-Walsh Urology*. Vol. 4. Philadelphia: WB Saunders; 2007. pp. 3604–55.
- 7 Sinha S. Dysfunctional voiding: A review of the terminology, presentation, evaluation and management in children and adults. *Indian J Urol*. 2011 Oct;27(4):437–47
- 8 Yucel S, Ates M, Erdogru T, Baykara M. Dysfunctional elimination syndrome in three generations of one family: Might it be hereditary? *Urology*. 2004;64(1231):e15–7.
- 9 Carlson KV, Rome S, Nitti VW. Dysfunctional voiding in adult females. *J Urol*. 2001;165:143–7.
- 10 Tiryaki S¹, Eraslan C², Soyer T³, Calli C², Ulman I⁴, Avanoğlu A⁴. Non-neuropathic Neuropathic Bladder: Is it Really Non-neuropathic? *J Urol*. 2018 Sep 21.
- 11 Aguiar LM¹, Franco I². Bladder Bowel Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2018 Nov;45(4):633–640.
- 12 Bael A, Lax H, de Jong TP, Hoebeke P, Nijman RJ, Sixt R, et al. European Bladder Dysfunction Study (European Union BMH1-CT94-1006) The relevance of urodynamic studies for urge syndrome and dysfunctional voiding: A multicenter controlled trial in children. *J Urol*. 2008;180:1486–93.
- 13 Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P International Children's Continence Society. The management of dysfunctional voiding in children: A report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2010;183:1296–302.
- 14 Dos Santos J, Varghese A, Koyle M. Recommendations for the management of bladder bowel dysfunction in children. *Pediatr Therapeut* 2014;4:1.
- 15 Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*. 1997;100:228–32.
- 16 Combs AJ, Glassberg AD, Gerdes D, Horowitz M. Biofeedback therapy for children with dysfunctional voiding. *Urology*. 1998;52:312–5.
- 17 Kajbafzadeh A, Sharifi-Rad L, Ghahestani S. Animated biofeedback: an ideal treatment for children with dysfunctional elimination syndrome. *J Urol* 2011;186:2379–85.

18. Kaye JD, Palmer LS. Animated biofeedback yields more rapid results than nonanimated biofeedback in the treatment of dysfunctional voiding in girls. *J Urol.* 2008;180:300–5. [PubMed] 19 60. Cain MP, Wu SD, Austin PF, Herndon CD, Rink RC. Alpha blocker therapy for children with dysfunctional voiding and urinary retention. *J Urol.* 2003;170:1514–5.
20. Roth TJ, Vandersteen DR, Hollatz P, Inman BA, Reinberg YE. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: A single center experience with 20 children. *J Urol.* 2008;180:306–11.
21. Humphreys MR, Vandersteen DR, Slezak JM, Hollatz P, Smith CA, Smith JE, et al. Preliminary results of sacral neuromodulation in 23 children. *J Urol.* 2006;176:2227–31.
22. Capitanucci ML, Camanni D, Demelas F, Mosiello G, Zaccara A, De Gennaro M. Long-term efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation for different types of lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):2056–61.
23. Basu M, Duckett J. The effect of urethral dilatation on pressure flow studies in women with voiding dysfunction and overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20:1073–7.
24. 3d ribbon model of botulinum neurotoxin serotype A (botox) from PDB 3BTA. Ref.: Lacy, D.B., Tepp, W., Cohen, A.C., DasGupta, B.R., Stevens, R.C. (1998) Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat.Struct.Biol.* 5: 898-90.
25. Dressler D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. *J Neural Transm (Vienna).* 2016;123:277-279.
26. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. James B Duthie Michael Vincent G Peter HerbisonDavid Iain WilsonDon Wilson. *Cochrane Systematic Review* .December 2011
- 27 Benoit Peyronnet, MD,1,2 Xavier Gamé, MD, PhD,3 Gregory Vulture, MS3,4 Victor W. Nitti, MD,2 Benjamin M. Brucker, MD2 Botulinum Toxin Use in Neurourology. *Rev Urol.* 2018;20(2):84-93.
28. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinumA toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988;139:919-922.
29. Radojicic ZI, Perovic SV, Milic NM. Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum-A toxin? *J Urol.* 2006 Jul;176(1):332-6; discussion 336.
30. [Mokhless I](#), [Gaafar S](#), [Fouda K](#), [Shafik M](#), [Assem A](#) Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol.* 2006 Oct;176(4 Pt 2):1767-70.
31. Petronijevic V, Lazovic M, Vljakovic M, Slavkovic A, Golubovic E, Miljkovic P. Botulinum toxin type A in combination with standard urotherapy for children with dysfunctional voiding. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2599-602.
- 32 Franco I, Landau-Dyer L, Isom-Batz G, Collett T, Reda EF. The use of botulinum toxin A injection for the management of external sphincter dyssynergia in neurologically normal children. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 2):1775-9.
- 33 Vricella GJ, Campigotto M, Coplen DE, Traxel EJ, Austin PF. Long-term efficacy and durability of botulinum-A toxin for refractory dysfunctional voiding in children. *VJ Urol.* 2014 May;191(5 Suppl):1586-91.
34. Greer T, Abbott J, Breytenbach W, McGuane D, Barker A, Khosa J, Samnakay N. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. *J Pediatr Urol.* 2016 Apr;12(2):94.
35. 't Hoen LA1, van den Hoek J2, Wolffenbuttel KP3, van der Toorn F4, Scheepe JR5. Breaking the vicious circle: Onabotulinum toxin A in children with therapy-refractory dysfunctional voiding. *J Pediatr Urol.* 2015 Jun;11(3):119.e1-6.

36. Jiang YH¹, Wang CC^{2,3}, Kuo HC¹. OnabotulinumtoxinA Urethral Sphincter Injection as Treatment for Non-neurogenic Voiding Dysfunction - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Sci Rep.* 2016 Dec 13;6:38905.