

Experiencia con el uso de toxina botulínica en niños con vejiga hiperactiva neurogénica: Una serie de casos

Experience with Botulinum Toxin in Children with Neurogenic Overactive Bladder: A Case Series

Andrea Bolaños¹ Carlos Larios¹ Anamaria Ramos Hernandez^{1,2}
Byron Eduardo López de Mesa Rodríguez² Sara Rocío Peralta³ Luisa Noreña⁴

¹ Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia

² Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital Universitario José infantil, Bogotá, Colombia

³ Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

⁴ Departamento de Urología, Clínica Infantil Santa María del Lago, Bogotá, Colombia

Dirección para correspondencia Anamaria Ramos Hernández, Hospital San José Infantil, Carrera 52, no. 67a-71, Bogotá, Colombia (e-mail: anama319@hotmail.com).

Urol Colomb 2022;31(4):e149–e154.

Resumen

Objetivo Describir la experiencia con la administración de inyección de toxina botulínica en niños con vejiga hiperactiva neurogénica refractaria a manejo de primera línea.

Materiales y Métodos Estudio observacional descriptivo (serie de casos) que incluyó a 14 niños con diagnóstico de vejiga hiperactiva neurogénica refractarios a tratamiento de primera línea sometidos a administración intravesical de toxina botulínica entre 2015 y 2021; se realizó el seguimiento teniendo en cuenta las variables clínicas, con evaluación de la respuesta y de los eventos adversos. Se reportaron frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas; para las variables cuantitativas, se reportaron medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados Se incluyeron 6 niños y 8 niñas, con una media de edad 10,1 (desviación estándar [DE]: $\pm 4,4$) años. Todos los pacientes fueron tratados previamente con anticolinérgico y cateterismos limpios intermitentes, con una media de uso de 2,8 (DE: $\pm 1,0$) pañales al día; 11 (78,5%) pacientes tenían antecedente de infección urinaria, 13 (92,8%), estreñimiento, y 2 (15,3%), incontinencia fecal. En la ecografía, 7 (50,0%) pacientes presentaban engrosamiento de las paredes vesicales, y 6 (42,8%), hidronefrosis. Tras el procedimiento, 1 paciente presentó infección urinaria como complicación, 6 presentaron una respuesta completa, 7, respuesta parcial, y 1 paciente no obtuvo respuesta con la primera inyección, con un tiempo promedio efectivo de la terapia 8 (DE: $\pm 6,3$) meses. Una segunda inyección fue necesaria en 6 (42,8%) pacientes, y, de estos, 3 (50%) requirieron una tercera inyección.

Conclusión La inyección de toxina botulínica intravesical como terapia de segunda línea de manejo para vejiga hiperactiva neurogénica tiene buenos resultados, con bajas tasas de complicaciones.

Palabras Clave

- ▶ detrusor hiperactivo neurogénico
- ▶ toxina botulínica tipo A
- ▶ niños
- ▶ vejiga
- ▶ incontinencia urinaria
- ▶ mielomeningocele

recibido
29 de enero de 2022
aceptado
06 de octubre de 2022

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758464>.
ISSN 0120-789X.
e ISSN 2027-0119.

© 2022. Sociedad Colombiana de Urología. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Abstract

Objective To describe the experience with the administration of botulinum toxin injection in children with neurogenic overactive bladder who were refractory to the first-line management.

Materials and Methods A descriptive observational study (case series) which included 14 children with a diagnosis of neurogenic overactive bladder who were refractory to the first-line treatment and were submitted to the intravesical administration of botulinum toxin between 2015 and 2021. Follow-up was performed taking into account the clinical variables, with an evaluation of the response and the adverse events. Absolute frequencies and percentages were reported for the qualitative variables; for the quantitative variables, measures of central tendency and dispersion were reported.

Results We included 6 boys and 8 girls with a mean age of 10.1 (standard deviation [SD]: ± 4.4) years. All patients were previously treated with anticholinergics and clean intermittent catheterizations, with a mean use of 2.8 (SD: ± 1.0) diapers per day; 11 (78.5%) had a history of urinary tract infection, 13 (92.8%), constipation, and 2 (15.3%), fecal incontinence. On ultrasound, 7 (50.0%) patients presented bladder wall thickening, and 6 (42.8%), hydronephrosis. After the procedure, 1 patient presented urinary tract infection as a complication, 6 presented complete response, 7, partial response, and 1 patient did not obtain a response with the first injection, with an effective mean time of therapy of 8 (SD: ± 6.3) months. A second injection was required by 6 (42.8%) patients, and of these, 3 (50%) required a third injection.

Conclusion Intravesical botulinum toxin injection as a second-line management therapy for neurogenic overactive bladder yields good results, with low rates of complications.

Keywords

- ▶ neurogenic detrusor overactivity
- ▶ botulinum toxin type A
- ▶ children
- ▶ bladder
- ▶ urinary incontinence
- ▶ myelomeningocele

Introducción

El uso de la toxina botulínica intravesical en el manejo de pacientes con detrusor hiperactivo fue reportado por primera vez por Schurch et al.¹ en el 2000, y se ha convertido en la opción de tratamiento de pacientes refractarios al tratamiento con antimuscarínicos.² Por otra parte, el detrusor hiperactivo, según su etiología, se divide en idiopático, o no neurogénico, y neurogénico. El detrusor hiperactivo neurogénico es secundario a una lesión a cualquier nivel del sistema nervioso central suprasacro.² En la población pediátrica, entre las principales causas se encuentran, en primer lugar, las mielodisplasias como el mielomeningocele, con una presentación clínica variable, así como trauma o neoplasias, siendo estas últimas menos frecuentes en la población pediátrica.³ El tratamiento de primera línea de los pacientes pediátricos con detrusor hiperactivo neurogénico consiste en inicio temprano de cateterismos limpios intermitentes asociado a manejo con antimuscarínicos.³

En pacientes refractarios al tratamiento con antimuscarínicos, ya sea por intolerancia al medicamento, por efectos adversos o por no respuesta, la aplicación intravesical de toxina botulínica es la siguiente opción de manejo, con diversos estudios que han demostrado su efectividad,^{4,5} aunque su uso en población pediátrica por

guías de práctica clínica sigue siendo *off label*.³ Hasta el momento, hay pocos estudios realizados en Latinoamérica^{6,7} que evalúen la efectividad de la toxina botulínica intravesical en esta población, y no encontramos literatura sobre la experiencia con su uso en Colombia. En el presente estudio, describimos nuestra experiencia con la administración de toxina botulínica tipo A en pacientes pediátricos con detrusor hiperactivo neurogénico refractarios al tratamiento con antimuscarínicos y cateterismos limpios intermitentes.

Materiales y Métodos

Este es un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos, en el cual se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes con vejiga hiperactiva neurogénica sometidos a la administración de toxina botulínica tipo A (BOTOX, Allergan plc, Dublin, Irlanda) intravesical en nuestro centro entre enero del 2015 y marzo del 2021. Dichos pacientes presentaron falla terapéutica al manejo con anticolinérgicos (persistencia de escapes de orina, urgencia urinaria, infecciones urinarias a repetición) o no tolerancia a estos que afectaba la adherencia a este manejo, además de presiones intravesicales que excedían los 40 cmH₂O. Se registró una base de datos de 74 pacientes, de los cuales solamente 14 cumplían con los criterios de inclusión. Se

incluyeron 6 niños y 8 niñas con diagnóstico urodinámico de detrusor hiperactivo neurogénico. Dichos pacientes debían tener registro en la historia clínica del seguimiento postoperatorio.

Tratamiento con Toxina Botulínica

El tratamiento se llevó a cabo con guía cistoscópica, y se realizaron en total 20 punciones (intradetrusor con 1 mL por cada sitio) con una separación entre uno y otro de 1 cm, con un rango de dosis calculada de 10 U/Kg de peso (dosis máxima de 200 U). Después de terminar el procedimiento, se realizó evacuación vesical y posterior egreso. El seguimiento tuvo en cuenta las variables clínicas, la ecografía renal y de las vías urinarias, y solo se consideró el control urodinámico para aquellos pacientes que no presentaran mejoría clínica o lesión del tracto urinario superior.

Definición de los Desenlaces

Como desenlaces, se definieron: *respuesta completa* cuando se resolvieron los síntomas urinarios (escapes de orina); *respuesta parcial*, con una disminución del 50% de los escapes de orina; y *no respuesta* cuando no se observó ninguna mejoría clínica. Adicionalmente se evaluaron los episodios de infección del tracto urinario (ITU) posteriores a la colocación de la toxina, así como la evolución de la hidronefrosis.

Para el análisis estadístico, la información fue procesada con el paquete estadístico Epi Info (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Estados Unidos); se reportaron frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas globales. Para las variables cuantitativas, se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro Wilk para determinar la distribución normal o no normal, y se reportaron las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 14 pacientes, 6 (42,9%) niños y 8 (57,1%) niñas, con una media de edad al momento de realización del procedimiento de 10,1 (desviación estándar [DE]: ± 4.4) años. Respecto a las características clínicas (**►Tabla 1**), todos tenían diagnóstico de detrusor hiperactivo neurogénico establecido por estudio urodinámico previo, con una media de presión de seguridad de 53 cmH₂O (DE: ± 25.1 cmH₂O). Antes de la inyección de toxina botulínica, todos los pacientes presentaban escapes de orina, con una media de uso de 2.8 (DE: ± 1.0) pañales al día.

Como primera línea de manejo, todos los niños del estudio fueron sometidos a cateterismo limpio intermitente más anticolinérgico (oxibutinina), a 1 de ellos se le realizó cambio de oxibutinina a tolterodina (4 mg), en otro se suspendió la medicación por empeoramiento del estreñimiento, y en 5 se aumentó la dosis (10 mg, 20 mg); sin embargo, no tuvieron éxito en cuanto al control de los síntomas. En cuanto a la función renal, el valor medio de la creatinina era de 0,5 (DE: $\pm 0,2$ mg/dl.). En total, 11 (78,5%) pacientes tenían antecedente de ITU recurrente, 12 (92,8%), de

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de los pacientes del estudio

Variable	Pacientes (n = 14)
Edad (años)	
Media \pm desviación estándar	10,1 \pm 4,4
Género: n(%)	
Femenino	8(57,1)
Masculino	6(42,9)
Antecedentes: n(%)	
Agnesia sacra (médula anclada)	1(7,2)
Microcefalia	1(7,2)
Mielitis transversa	1(7,2)
Mielomeningocele	11(78,5)
Síntomas previos a la inyección: n(%)	
Incontinencia urinaria	14(100)
Urgencia	4(28,5)
Infección de vías urinarias	11(78,5)
Hallazgos urodinámicos	
Detrusor hiperactivo neurogénico: n(%)	14(100)
DLPP (<i>Detrusor leak point pressure</i>): media \pm desviación estándar	53,0 \pm 25,1 cmH ₂ O
Presión del detrusor (cistometría) media \pm desviación estándar	58,7 \pm 32,6 cmH ₂ O
Capacidad vesical: media \pm desviación estándar	199 \pm 139,8 ml
Gamagrafía renal DMSA (ácido dimercaptosuccínico) (función diferencial)	
Función < 40%	4 (28,5)
Función > 40%	10 (71,4)
Presencia de cicatrices renales y pielonefritis	-

estreñimiento, y 2 (14,2%), de incontinencia fecal. En la ecografía renal y de vías urinarias previa al procedimiento, 7 (50,0%) niños presentaban engrosamiento de las paredes vesicales, y 6 (42,8%), hidronefrosis.

Resultados Posteriores al Tratamiento

Se reportaron como complicaciones inmediatas 1 episodio de infección de vías urinarias febril que requirió hospitalización. El seguimiento en promedio fue de 29 meses, en el cual se evaluó la respuesta clínica, y el 42,8% presentaron respuesta completa, dada por la resolución de los escapes de orina y de los síntomas urinarios, el 50% presentaron una respuesta parcial, y 7,2% no presentaron respuesta con la primera inyección (**►Figura 1**) con un tiempo promedio efectivo de la terapia de 8 (DE: $\pm 6,3$) meses.

En total, 6 (46,1%) pacientes requirieron una segunda inyección con una mediana de 15 (rango intercuartílico [RIC] = 8–27) meses entre la primera y la segunda dosis, de

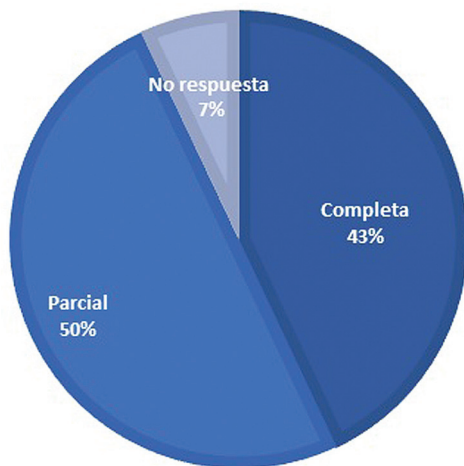


Fig. 1 Tipo de respuesta a la toxina botulínica en la cohorte de pacientes.

los cuales 3 (50%) presentaron una respuesta completa, y 3 (50%) requirieron una tercera inyección, pues que presentaron una respuesta parcial (→Figura 2). Ninguno de los pacientes requirió realización de cistoplastia de aumento durante el seguimiento del estudio, y de los 11 pacientes que tenían antecedente de ITU recurrente previa a la administración de toxina botulínica, solo 3 (21,4%) presentaron ITU durante el seguimiento (1 a los 3 meses, otro, al año, y el otro a los 2 años). Finalmente, de los 6 pacientes que presentaron hidronefrosis antes de la inyección de toxina botulínica, 1 persistió con el mismo grado, 3 presentaron disminución, 1 presentó aumento, y 1 paciente no tuvo su desenlace reportado durante el seguimiento.

Discusión

Según la Sociedad Internacional de Continencia Infantil (International Children's Continence Society, ICCS), el *detrusor hiperactivo* se define como la aparición de contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado en la cistometría; estas contracciones producen una onda de duración y amplitud variables que puede asociarse a síntomas como urgencia o incontinencia urinaria de urgencia. Si el paciente presenta una patología neurológica de base, se hablará de detrusor hiperactivo neurogénico, y en ausencia de estas, el término más adecuado es detrusor hiperactivo idiopático.⁸ Por otra parte la *vejiga hiperactiva* se define como urgencia urinaria, acompañada de aumento de la frecuencia diurna y/o nocturna, con incontinencia (vejiga hiperactiva húmeda) o sin ella (vejiga hiperactiva seca), en ausencia de ITU o de otra enfermedad detectable.⁸

Actualmente, el tratamiento de primera línea para pacientes con vejiga hiperactiva neurogénica es la realización de cateterismos limpios intermitentes y la administración de antimuscarínicos.³ Por otra parte, se ha descrito en la literatura que la eficacia de los antimuscarínicos orales se ve afectada principalmente por la falta de adherencia al tratamiento (adherencia del 75%

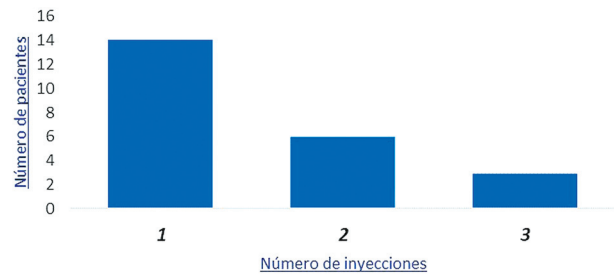


Fig. 2 Número de pacientes sometidos a la administración de una segunda y tercera inyecciones.

reportada al año en la población pediátrica),⁹ siendo el principal factor asociado los efectos adversos, que incluyen resequead de mucosas, estreñimiento, así como falta de respuesta al tratamiento y/o falla terapéutica hasta en el 17,85% de los casos.¹⁰

Respecto a las opciones de tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva refractarios al manejo con anticolinérgicos, las guías europeas³ actualmente recomiendan el uso de la toxina botulínica intravesical como una indicación *off label*, así como la neuroestimulación (únicamente aprobada dentro de ensayos clínicos) y, en casos en los cuales el tratamiento con toxina botulínica falla, está indicada la cistoplastia de aumento. La toxina botulínica es una neurotoxina producida por la bacteria anaerobia gram positiva *Clostridium botulinum*, que actúa como un bloqueador presináptico neuromuscular de manera selectiva y reversible; su uso clínico ha mostrado efectos terapéuticos locales según el sitio de aplicación. Han sido identificados 7 subtipos antigénicos de la toxina botulínica: A, B, C1, D, E, F y G; sin embargo, actualmente, los tipos A y B son los que tienen uso clínico, siendo el tipo A más potente y de duración más prolongada, por lo cual es lo más usada en la industria.¹¹

La toxina botulínica tipo A es un bloqueador selectivo de la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas; así, inhibe la transmisión neural de señales cuando inyectada en el músculo detrusor, y también inhibe otros neurotransmisores excitatorios, incluyendo la sustancia P y el glutamato, y reduce la expresión del receptor axonal, de los receptores suburoteliales balanceado TRPV1, capsaicina, y el receptor purinérgico P2 × 3, obteniendo como resultado final la inhibición de las vías de respuesta aferente y eferente responsables de la patogénesis del detrusor hiperactivo.¹² En niños, las dosis usuales de toxina botulínica para vejiga hiperactiva neurogénica descritas son de 10 U/Kg a 12 U/Kg con dosis máximas entre 200 U y 360 U.¹³

En el 2000, Schurch et al.,¹ en un estudio prospectivo no aleatorizado en adultos, reportaron por primera vez el uso intravesical de la toxina botulínica, y observaron una respuesta significativa dada por aumento de la capacidad vesical y disminución significativa de la presión máxima del detrusor. Posteriormente, en la población pediátrica, se han realizado estudios como el de Schulte-Baukloh et al.,¹³ una serie de casos de 17 niños con detrusor hiperactivo neurogénico con mielomeningocele. Los pacientes se encontraban en manejo con cateterismos limpios

Tabla 2 Resultados, efectos adversos y complicaciones de los estudios sobre la toxina botulínica intravesical

Artículo	Año	Tipo de estudio	Resultados	Efectos adversos/Complicaciones
Schulte-Baukloh ¹³ (n = 17)	2002	Prospectivo	Reducción de incontinencia 39,4%	Sin complicaciones
Riccabona et al. ¹⁵ (n = 15)	2004	Prospectivo	RC (Repuesta Completa): 86,6%; RP (Repuesta Parcial): 13,3%; duración: 10,5 meses	Sin complicaciones
Altaweel et al. ¹⁷ (n = 20)	2006	Prospectivo	RC: 65% (duración del efecto: 6–9 meses)	Sin complicaciones; cistoplastia de aumento: 35%
Sager et al. ⁶ (n = 4/26)	2014	Prospectivo	RC: 50%; reaparición de los síntomas: 3–11 meses; nueva aplicación a los 9 meses	Sin complicaciones
Figueroa et al. ¹⁶ (n = 17)	2014	Prospectivo	RC: 53,8%; RP: 20,1%; aplicación con 6 meses	Sin ITU; cistoplastia de aumento: 12,5% (seguimiento: 4 años)
Sager et al. ⁷ (n = 22/82)	2016	Prospectivo	RC: 45,5%; RP: 31,8%; duración de la respuesta: 9–12 meses	ITU: 2,43%
Hascoet et al. ¹⁴ (n = 293)	2017	Revisión sistemática	RC: desde el 32%	ITU: 4–29%
Hascoet et al. ¹⁸ (n = 53)	2018	Retrospectivo	RC: 4–29% RP: 66%	ITU: 2,1%; 3,7 años; 43,4%: cirugía (cistoplastia de aumento + Mitrofanoff)
Bolaños et al. (presente estudio; n = 14)	2021	Retrospectivo	RC: 43% RP: 50%	ITU: 7,2%

Abteviatura: RC (Repuesta Completa); RP (Repuesta Parcial); ITU, infección del tracto urinario.

intermitentes, eran refractarios al manejo con anticolinérgicos, y fueron sometidos a aplicación intravesical de toxina botulínica con dosis entre 85 U y 300 U. Los autores¹³ observaron una mejoría de la incontinencia, la cual se redujo en un 39,4%, un aumento significativo en la capacidad vesical máxima del 56,5%, una disminución en la presión máxima del detrusor del 32,6%, y un aumento en la adaptabilidad del 121,6%.

La efectividad de la toxina botulínica intravesical ha sido confirmada en diferentes estudios,^{6,7,13–18} con tasas de respuesta completa que van desde el 32% hasta el 86,6% en detrusor hiperactivo neurogénico, así como respuestas parciales del 13,3% al 39,4% (ver ► **Tabla 2**). En este estudio, se observó una respuesta completa después de la primera aplicación en 6 pacientes (42,8%), y una respuesta parcial en 7 pacientes (50,0%). Se ha reportado mejoría de los hallazgos urodinámicos posteriores al tratamiento con toxina botulínica; en una revisión sistemática del 2016, Hascoet et al.¹⁴ observaron un aumento en la capacidad cistométrica máxima entre el 27% y el 162%, un aumento en la adaptabilidad vesical entre el 28% y el 180%, y una disminución de la presión del detrusor máxima entre el 52% y el 54%.

La duración de la respuesta posterior a la inyección de toxina botulínica intravesical es de aproximadamente 6 a 9 meses para detrusor hiperactivo neurogénico, reportándose respuestas sostenidas después de 12 meses en algunos

estudios.^{6,7,13–18} Estos valores concuerdan con nuestros resultados, con un tiempo promedio de efectividad de la terapia de 8 meses. Con respecto a las aplicaciones repetidas de la toxina botulínica, con seguimientos a largo plazo se han observado en series de casos con respuestas similares a la aplicación de la dosis inicial de toxina botulínica, con tasas de continencia del 80% a los 5,7 años.¹⁴ Es importante tener en cuenta que un porcentaje de pacientes será refractario al manejo con toxina botulínica, requerirá cistoplastia de aumento a largo plazo (entre el 12,5% y el 43,4% de los pacientes).^{16–18} La aplicación intravesical de toxina botulínica intravesical conlleva a complicaciones, entre las cuales se describen en la literatura^{7,18} las infecciones de las vías urinarias, con tasas del 2,1% al 29% en detrusor hiperactivo neurogénico. En este estudio, observamos 1 (7,2%) episodio de ITU como complicación asociada al procedimiento.

En cuanto a las limitaciones, el estudio es retrospectivo, realizado en un único centro, y con un número de pacientes limitado. Dado que no se realiza rutinariamente urodinamia en el seguimiento, no fue posible evaluar como desenlaces las variables urodinámicas. Igualmente, se considera que se requiere de un seguimiento mayor para observar los pacientes que serán refractarios a largo plazo al tratamiento de primera línea y requerirán manejo quirúrgico con cistoplastia de aumento.

Como fortalezas, por lo que sabemos, este es el primer estudio que describe la experiencia con el uso de toxina

botulínica intravesical en niños con detrusor hiperactivo neurogénico en Colombia, y solo hemos encontrado dos estudios publicados previamente en Latinoamérica, realizados en Argentina.^{6,7} Con los resultados previamente observados, se considera que la aplicación de toxina botulínica intravesical es una terapia válida en esta población, pues es eficaz y segura para el tratamiento, con tiempos de respuesta de hasta ocho meses. Estos resultados son favorables en la práctica clínica debido a sus tasas de respuesta completa y parcial, siendo este un procedimiento seguro, que, aunque pueda requerir más de una dosis de tratamiento, conserva su efectividad, con la gran ventaja de evitar o posponer la realización de procedimientos más invasivos, como la cistoplastia de aumento, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes y evita complicaciones como el deterioro de la función renal. Este estudio representa un punto de partida para futuras investigaciones prospectivas en nuestro país, con un mayor número de pacientes y mayores tiempos de seguimiento, que permitan evaluar a largo plazo los desenlaces de eficacia y la seguridad.

Conclusión

En este estudio, la inyección de toxina botulínica intravesical como terapia de segunda línea para pacientes con vejiga hiperactiva neurogénica refractarios al manejo médico obtuvo tasas de respuesta clínica favorables, con bajas tasas de complicaciones, lo mejoró la calidad de vida de los pacientes, y evitó complicaciones.

Referencias

- Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):692-697
- Blok B. (Chair), D. Castro-Diaz, G. Del Popolo, et al. (2020). EAU Guidelines on Neurourology. Accessed June 6, 2021. <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology>
- Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. (2021). EAU/ESPU Paediatric Urology Guidelines. Accessed June 6, 2021. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology>
- Leitner L, Guggenbühl-Roy S, Knüpfer SC, et al. More Than 15 Years of Experience with Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injections for Treating Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: Lessons to Be Learned. *Eur Urol* 2016;70(03):522-528
- Greer T, Abbott J, Breytenbach W, et al. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. *J Pediatr Urol* 2016;12(02):94.e1-94.e6
- Sager C, Burek C, Bortagaray J, et al. Repeated injections of intradetrusor onabotulinumtoxinA as adjunctive treatment of children with neurogenic bladder. *Pediatr Surg Int* 2014;30(01):79-85
- Austin PF, Franco I, Dobremez E, Kroll P, Titanji W, Geib T, Jenkins B, Hoebeke PB. OnabotulinumtoxinA for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in children. *Neurourol Urodyn* 2021 Jan;40(1):493-501. doi: 10.1002/nau.24588. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33305474; PMCID: PMC7839517
- Austin PF, Bauer SB, Bower W, 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. *Neurourol Urodyn* 2016;35(04):471-481
- Fortin A, Morin V, Ramsay S, Gervais P, Bolduc S. Adherence to antimuscarinics in children with overactive bladder. *Paediatr Child Health* 2017;22(05):255-258
- Nadeau G, Schröder A, Moore K, et al. Double anticholinergic therapy for refractory neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity in children: Long-term results of a prospective open-label study. *Can Urol Assoc J* 2014;8(5-6):175-180
- Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 2003;44(02):165-174
- Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49(04):644-650
- Schulte-Baukloh H, Michael T, Schober J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002;59(03):325-327, discussion 327-328
- Hascoet J, Manunta A, Brochard C, et al; French Referral Network of Spina Bifida. Outcomes of intra-detrusor injections of botulinum toxin in patients with spina bifida: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 2017;36(03):557-564
- Riccabona M, Koen M, Schindler M, et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):845-848, discussion 848
- Figuerola V, Romao R, Pippi Salle JL, et al. Single-center experience with botulinum toxin endoscopic detrusor injection for the treatment of congenital neuropathic bladder in children: effect of dose adjustment, multiple injections, and avoidance of reconstructive procedures. *J Pediatr Urol* 2014;10(02):368-373
- Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):1102-1105
- Hascoet J, Peyronnet B, Forin V, et al. Intra-detrusor injections of botulinum toxin type a in children with spina bifida: A multicenter study. *Urology* 2018;116:161-167