



ORIGINAL

Uso de la onabotulinumtoxina A en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática con falta de eficacia, intolerancia o contraindicación para los anticolinérgicos



Irma Amparo Ospina-Galeano*, José Medina-Polo, Susana de la Rosa-Kerhmann, Felipe Villacampa-Aubá, Felix Guerrero-Ramos y Juan Bautista Passas-Martínez

Departamento de Urología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 12 de febrero de 2015; aceptado el 26 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Onabotulinumtoxina A;
Vejiga hiperactiva
idiopática;
Incontinencia
urinaria;
Contracción
involuntaria
del detrusor;
Parámetros
urodinámicos;
Anticolinérgicos

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de onabotulinumtoxina A en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática (VHI) con falta de eficacia, intolerancia o contraindicación para el uso de anticolinérgicos.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, prospectivo, abierto en un único centro entre 2008 y 2013, en pacientes consecutivos con vejiga hiperactiva idiopática con falta de eficacia o intolerancia a los anticolinérgicos.

Resultados: Las 73 pacientes fueron mujeres con edad de $58,9 \pm 12,9$ años. Se administraron 100 y 200 unidades de toxina en 89 y 5 casos, respectivamente. Diecinueve pacientes recibieron una segunda inyección, 8 pacientes 3 inyecciones y un paciente 4. Clínicamente se observó que inicialmente un 98% de las pacientes tenían incontinencia urinaria de urgencia y después del tratamiento solo un 42%; el número de absorbentes por día, pasó de 2,8 al inicio a 0,5 después del tratamiento. Respecto a los parámetros urodinámicos, el volumen del primer deseo miccional mejoró de 97 ± 63 ml a 139 ± 81 ml. Se obtuvieron resultados similares en capacidad cistométrica y el volumen de la primera contracción involuntaria del detrusor. Una paciente tuvo urocultivo positivo, resolviéndose con un régimen de antibiótico oral convencional. El cateterismo intermitente fue necesario en 5 pacientes durante la primera semana.

Conclusiones: Las inyecciones de onabotulinumtoxina A mejoraron significativamente no solo los síntomas clínicos, sino también los parámetros urodinámicos en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática inadecuadamente manejados con anticolinérgicos. Esta es una técnica simple, con efectos adversos mínimos y generalmente bien tolerada.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: irmaospinagaleano@gmail.com (I.A. Ospina-Galeano).

KEYWORDS

Onabotulinum
toxin A;
Idiopathic overactive
bladder;
Urinary incontinence;
Involuntary detrusor
contraction;
Urodynamic
parameters;
Anticholinergics

Use of onabotulinum toxin A in patients with idiopathic overactive bladder and a lack of efficacy, intolerance or contraindication with anticholinergics

Abstract

Objective: To assess the efficacy and safety of onabotulinum toxin A in patients with idiopathic overactive bladder inadequately managed with anticholinergics.

Material and methods: A prospective, open-label, single centre, and interventional study was conducted, from 2008 to 2013, on consecutive patients with idiopathic overactive bladder that showed lack of efficacy or intolerance to anticholinergic agents.

Results: The study included 73 female patients aged 58.9 ± 12.9 years. A dose of 100 and 200 units of toxin were administered in 89 and 5 cases, respectively. Nineteen patients received a second injection, 8 patients received 3, and one patient was treated 4 times. Clinically, it was observed that 98% patients had urge urinary incontinence at baseline, as compared with 42% under treatment. Similar results were obtained regarding the number of pads used per day, from 2.8 at baseline to 0.5 after treatment. As regards the urodynamic parameters, the first desire to void volume improved from 97 ± 63 to 139 ± 81 ml. Similar results were obtained as regards cystometric capacity and the volume of the first involuntary detrusor contraction. One patient had a positive urine culture resolved using a conventional oral antibiotic regimen. Intermittent catheterisation was required in 5 patients during the first week.

Conclusions: Onabotulinum toxin A injections significantly improved, not only the clinical symptoms, but also the urodynamic parameters in patients with idiopathic overactive bladder inadequately managed with anticholinergic drugs. This is a simple technique with minimal adverse effects and generally well tolerated.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La Sociedad Internacional de Continencia define como vejiga hiperactiva (VH) un síndrome caracterizado por síntomas del tracto urinario inferior tales como urgencia con o sin incontinencia urinaria y usualmente acompañada de frecuencia urinaria y nocturia¹.

La VH tiene una prevalencia global entre el 12 y el 19%, generando una enorme carga para el sistema de salud, la sociedad y la calidad de vida de los individuos afectados². En urología, el uso de onabotulinumtoxina A ha sido ampliamente evaluado en pacientes con VH neurogénica³⁻⁹. Además, diferentes estudios apoyan su uso en pacientes con VH y con incontinencia urinaria de urgencia persistente, mostrando una mejoría en la calidad de vida y en algunos parámetros urodinámicos^{10,11}.

Según las guías de la Asociación Europea de Urología y la Asociación Americana de Urología, la terapia de primera línea incluye la rehabilitación y el tratamiento farmacológico con agentes antimuscarínicos y agonistas del receptor β_3 -adrenérgico¹²⁻¹⁴. Cuando los pacientes son intolerantes o refractarios al tratamiento farmacológico, tanto la aplicación de toxina botulínica como la neuromodulación sacra son las alternativas recomendadas¹⁵. En un estudio retrospectivo Makovey et al.¹⁶ reportaron resultados exitosos posteriores a la aplicación de toxina botulínica en 34/57 (60%) pacientes en los que la eficacia de los anticolinérgicos había fallado y en 24/28 (86%) que no toleraban los anticolinérgicos por sus efectos adversos.

Ha aumentado la evidencia que muestra que el tratamiento con toxina botulínica se asocia a menos síntomas urinarios y una mejora en la calidad de vida del paciente¹⁷.

En la actualidad existe un nivel de evidencia A para el uso de onabotulinumtoxina A en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática (VHI) manejados inadecuadamente con anticolinérgicos¹⁸.

El propósito de este estudio fue evaluar los parámetros urodinámicos, clínicos y eventos adversos en pacientes con VHI, tratados de forma inadecuada con anticolinérgicos, que recibieron onabotulinumtoxina A intravesical.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, abierto en un único centro público que se llevó a cabo entre 2008 y 2013, en pacientes consecutivos con diagnóstico de VHI con falta de eficacia o intolerancia a los fármacos anticolinérgicos. Las pacientes recibieron tratamiento con 100 o 200 unidades de onabotulinumtoxina A (BOTOX® Allergan, Inc., Irvine, CA, EE. UU.) de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Las pacientes con síntomas de VHI que no respondieron al tratamiento anticolinérgico fueron remitidas a la Unidad Especializada en Urología Funcional y Femenina de nuestro hospital en donde se les realizó un amplio estudio. Las participantes cumplían los siguientes criterios de inclusión: edad igual o mayor a 18 años y VHI refractaria o intolerante a anticolinérgicos. Las pacientes con otros diagnósticos que no fueran VHI (es decir, vejiga neurogénica o cistitis intersticial), cualquier condición considerada como una contraindicación para el tratamiento de toxina botulínica (reacción alérgica, enfermedades de la unión neuromuscular, enfermedades neuropáticas periféricas, etc.),

Tabla 1 Esquema de seguimiento y recolección de datos

	Basal	Semana 1	Dos meses	Seis meses	Nueve meses	Doce meses	Cada 6 meses posteriormente
Historia clínica	X						
Diario miccional	X	X	X	X	X	X	X
Calidad de vida	X		X			X	X
Uso de anticolinérgico	X		X	X	X	X	X
Residuo posmiccional	X	X	X			X	X
Cultivo de orina	X	X					
Estudio urodinámico	X			X		X	X

neoplasias, cambios anatómicos, y el embarazo o la lactancia fueron excluidos del análisis. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética local. Todas las pacientes fueron plenamente informadas sobre los detalles del protocolo de estudio y dieron su consentimiento informado por escrito. Se siguieron los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas.

La evaluación inicial incluía la historia clínica, un diario miccional de 3 días, la evaluación de la calidad de vida (OAB-q SF), el residuo posmiccional, cultivo de orina, y los estudios urodinámicos antes y después de la aplicación de onabotulinumtoxina A.

Las visitas de seguimiento se programaron en la semana 1, a los 2, 6, 9 y 12 meses, y a partir de entonces, cada 6 meses (tabla 1).

Onabotulinumtoxina A se inyecta en el músculo detrusor en 20 sitios, evitando el trigono, mediante el uso de aguja con tope y con cistoscopia (rígido o flexible); bajo sedación intravenosa en un centro de cirugía ambulatoria. Se utiliza profilaxis antibiótica con cefazolina intravenosa (2 g); en aquellos casos con alergia a la cefazolina, se utiliza vancomicina. La inyección de onabotulinumtoxina A de 100 unidades se diluye con 10 ml de solución salina al 0,9%. Se inyecta 0,5 ml en cada punto con una distancia entre ellos de aproximadamente 1 cm. Una vez administrada la toxina y después de comprobar la ausencia efectos adversos, tales como hematuria, y evaluar que la paciente orina correctamente, la paciente es dada de alta sin sonda vesical, pero con un tratamiento antibiótico durante 3-7 días. Una semana después a la aplicación la paciente vuelve al hospital para realizar una evaluación clínica, descartar la presencia de infecciones del tracto urinario y llevar a cabo la medición del residuo posmiccional. La indicación de autocateterismo dependía del volumen del residuo posmiccional y los síntomas, este se suele indicar en aquellos pacientes con residuo posmiccional superior a 200 ml y/o con síntomas. Este estudio evaluó el número de pacientes que requieren cateterismo después de la administración de la toxina botulínica y la duración del mismo. Durante el seguimiento de las pacientes, un empeoramiento en cuanto a los parámetros clínicos fueron tenidos en cuenta para la reinyección de la toxina.

Los aspectos relacionados con la calidad de vida y los síntomas fueron evaluados con el cuestionario corto para VH (OAB-q SF) validado en español. Para evaluar los síntomas son 6 ítems y para evaluar calidad de vida son 13 ítems. subdivididos en: afrontamiento (5 ítems), sueño (3 ítems), y emocionales sociales (5 ítems). Los resultados

se evaluaron mediante el cálculo de las medias de cada una de las secciones del cuestionario.

Análisis estadístico: Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE. UU.). Se realizó un análisis estadístico descriptivo (media [desviación estándar]) para las características demográficas y clínicas. Para analizar las variables cuantitativas, previas y posteriores a la inyección de onabotulinumtoxina A, se utilizó la prueba t Student. Las variables categóricas se compararon mediante una prueba de Chi-cuadrado. En caso de que todos los datos de parámetros urodinámicos no se recogieron para una o más pacientes, los valores que faltan se sustituyeron con una media geométrica. Las comparaciones entre los valores previos a la intervención y después de esta se realizaron para incontinencia urinaria de urgencia (presencia o no de incontinencia con la urgencia), frecuencia urinaria nocturna (número de micciones en la noche), frecuencia urinaria diurna (si toleraba o no más de 2 h sin orinar) y número de absorbentes al día. También se examinaron los parámetros urodinámicos antes y después a la aplicación (volumen del primer deseo miccional, volumen de la primera contracción involuntaria del detrusor, capacidad cistométrica, presión máxima del detrusor y el residuo posmiccional. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

Setenta y tres pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Todas las pacientes fueron mujeres con una edad media de $59,2 \pm 12,9$ años. Según el sistema de clasificación de riesgos anestésicos de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), 13 (14%) de los pacientes fueron clasificadas como ASA I, 62 (66%) como ASA II, y 19 (20%) como ASA III, respectivamente (tabla 2).

Entre las 73 pacientes incluidas en el estudio, 28 (30%) de ellas requirieron inyecciones adicionales, de las cuales 19 (20%) recibieron 2 dosis de onabotulinumtoxina A, 8 (9%) fueron tratadas 3 veces, y una paciente (1%) fue tratada 4 veces. En cuanto a las dosis de onabotulinumtoxina A administradas en nuestro estudio, se utilizaron 100 unidades en 89 procedimientos y 200 unidades en 5 procedimientos. Entre aquellas pacientes que requirieron retratamientos, el tiempo medio entre las inyecciones fue 22 ± 7 meses entre la primera y la segunda dosis, 17 ± 10 meses entre la segunda y la tercera, y 20 ± 6 meses entre la tercera y la cuarta sesión.

En cuanto a la clínica al inicio del estudio 92 (98%) pacientes tenían incontinencia urinaria de urgencia, en

Tabla 2 Características demográficas basales

Características	Número de pacientes
Sexo	Mujeres: 73 (100%) Hombres: 0 (0%)
ASA ^a	I: 13 (14%) II: 62 (66%) III: 19 (20%)
Edad (años)	58,9 ± 12,9
Uso previo de anticolinérgicos	40 (85%)

^a Sistema de clasificación de riesgos anestésicos de la Sociedad Americana de Anestesiología.

comparación con 39 (42%) posterior al tratamiento, $p < 0,0001$ (tabla 3). Se obtuvieron resultados similares en cuanto al número de absorbentes por día: de $2,8 \pm 1,8$ al inicio a $0,5 \pm 0,8$ después del tratamiento, $p < 0,0001$. Además, la frecuencia urinaria nocturna disminuyó significativamente de $3 \pm 1,5$ al inicio a $1,5 \pm 0,8$ con la aplicación de onabotulinumtoxina A, $p < 0,0001$ (tabla 3). Respecto a los parámetros urodinámicos, el volumen del primer deseo miccional mejoró significativamente de 97 ± 63 ml a 139 ± 81 ml con el tratamiento, $p = 0,001$. Se obtuvieron resultados similares con respecto a la capacidad cistométrica y el volumen de la primera contracción involuntaria del detrusor, $p = 0,001$ y $p = 0,007$, respectivamente (tabla 4). Por último, en cuanto a los efectos adversos, una paciente tuvo un urocultivo positivo que se resolvió con éxito con un régimen antibiótico oral convencional. El cateterismo intermitente fue necesario en 5 pacientes durante la primera semana después de la administración de la toxina botulínica, ninguna de ellas necesitó cateterismo intermitente después de 3 meses. En este estudio, ninguna paciente tuvo hematuria o dolor después de la inyección. Aunque el protocolo incluyó la evaluación

de la calidad de vida, muchas pacientes no completaron el cuestionario, hecho que ha provocado que la información relativa a la calidad de vida no haya sido incluida en el análisis.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con onabotulinumtoxina A presenta mejoras significativas en los parámetros urodinámicos y clínicos en pacientes con falta de eficacia, intolerancia o contraindicación para el tratamiento con anticolinérgicos. El uso de la toxina botulínica en pacientes con lesión medular y vejiga neurogénica ha sido ampliamente estudiado y fue en los primeros pacientes en los que se usó; en 1988 Dykstra et al. describen por primera vez su uso, aplicándola en el esfínter urinario externo para tratar disinerias detrusor-esfínterianas de pacientes con lesión medular³. Posteriormente, Schurch et al. en 2000, evaluaron el uso de onabotulinumtoxina A para el tratamiento del detrusor hiperactivo neurogénico en 12 pacientes con lesión de la médula espinal⁷. En el 2004, Giannantoni et al. publican el primer estudio controlado de onabotulinumtoxina A en pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor¹⁹. Cruz et al. evaluaron los efectos de onabotulinumtoxina A sobre la incontinencia urinaria, los parámetros urodinámicos y la calidad de vida en pacientes incontinentes con VH neurogénica, encontrando una mejoría significativa en todos ellos²⁰. Nuestro estudio se enfocó en el tratamiento de pacientes con VHI en los cuales se había comprobado la intolerancia o falta de eficacia de los fármacos anticolinérgicos, nuestros resultados coinciden con los publicados por Nitti et al. que evaluaron la eficacia y la seguridad de onabotulinumtoxina A en pacientes con VH e incontinencia urinaria inadecuadamente tratados

Tabla 3 Cambios en las variables clínicas posterior a la aplicación de onabotulinumtoxina A

	Basal	Onabotulinumtoxina A	Diferencia (%)	Valor de p
Incontinencia de urgencia, número de pacientes (%)	92 (98%)	39 (42%)	56%	< 0,0001
Presencia de urgencia, número de pacientes (%)	30 (64%)	11 (23%)	41%	0,0001
Frecuencia urinaria diurna > 2 h, número de pacientes (%)	6 (12%)	28 (60%)	48%	< 0,0001
Frecuencia urinaria nocturna (veces)	3 ± 1,5	1,5 ± 0,8	50%	< 0,0001
Número de absorbentes por día	2,8 ± 1,8	0,5 ± 0,8	82%	< 0,0001

Tabla 4 Comparación de los parámetros urodinámicos antes y después de la aplicación de onabotulinumtoxina A

Parámetros urodinámicos	Basal	Onabotulinumtoxina A	Diferencia	Valor de p
Volumen del primer deseo miccional (ml)	97 ± 63	139 ± 81	42 ml (17,4%)	0,001*
Volumen de la primera contracción involuntaria (ml)	99 ± 58	158 ± 95	59 ml (16,2%)	0,007*
Capacidad cistométrica (ml)	206 ± 104	303 ± 111	97 ml (22,2%)	0,001*
Máxima presión del detrusor (cmH2O)	27 ± 13	23 ± 23	-4 ml (3,9%)	0,302
Residuo posmiccional (ml)	15 ± 32	23 ± 52	8 ml (8,9%)	0,357

* Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

con anticolinérgicos²¹. Al analizar los resultados en cuanto a los parámetros urodinámicos de nuestro estudio observamos una mejoría que se asemeja a la de otros estudios publicados hasta la fecha^{11,22-24}. Denys et al. informaron una mejoría significativa del volumen de la primera contracción involuntaria del detrusor después del tratamiento con 100 unidades de onabotulinumtoxina A, que en nuestro caso con 42 ml alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, $p=0,007$ ¹¹. Además, Schmid et al. hablan de un aumento del volumen promedio del primer deseo miccional aumentado de 126-212 ml²². Del mismo modo, nosotros encontramos un aumento significativo de este parámetro urodinámico ($p=0,001$).

En cuanto a la capacidad cistométrica, Dowson et al. informan de un aumento significativo de esta en pacientes con hipersensibilidad vesical tratados con 100 unidades de onabotulinumtoxina A²⁴. De acuerdo con nuestro estudio se encontró un aumento significativo en la capacidad cistométrica de 97 ± 113 ml, $p < 0,001$.

Encontramos que el tiempo medio hasta la necesidad de retratamiento fue de 20 meses en las 19 pacientes que requirieron una segunda dosis, 17 meses en 8 que recibieron una tercera sesión y 20 meses en la que necesitó una cuarta dosis. El tiempo medio hasta la necesidad de retratamiento observado en nuestro estudio es ligeramente superior al reportado por Brubaker et al.²⁵, quienes informaron de 370 días. La retención urinaria, que se muestra como uno de los posibles efectos secundarios después de las inyecciones de toxina botulínica intravesical, puede llevar a la necesidad de cateterismo intermitente. Aunque hemos observado un aumento en el promedio de residuo posmiccional desde el inicio hasta la última visita de seguimiento de 8 ml, no fue estadísticamente significativo ($p=0,357$). Nuestros resultados están en línea con los informes anteriores^{2,10,23}. Por otra parte, el cateterismo intermitente fue necesario en 5 (5,3%) de las pacientes durante la primera semana después de la administración de toxina botulínica y ninguna de ellas necesitó cateterismo intermitente después de 3 meses. De acuerdo con la literatura, la necesidad de cateterismo oscila entre el 10 y 43%²⁶. El volumen recomendado para hacer un cateterismo no se define actualmente, aunque a menudo se realiza con un residuo posmiccional mayor de 200 ml o cuando es mayor del 40% de la capacidad cistométrica². En cuanto a la calidad de vida, los resultados de la OAB-q SF que se encuentran en nuestro estudio muestran una mejora significativa de esta pero como se mencionó anteriormente en la sección de resultados, muchas de nuestras pacientes no completaron el cuestionario. No obstante, en aquellas pacientes que lo completaron los resultados coinciden con los publicados anteriormente por Chapple et al.² quienes reportaron mejoras significativas en la calidad de vida con onabotulinumtoxina A en comparación con el placebo.

Debemos reconocer que hay algunas limitaciones en este estudio, como el sesgo de referencia o su diseño abierto. La falta de características estándar de los ensayos clínicos, tales como controles de placebo, asignación al azar y el cegamiento de los evaluadores son todas las limitaciones inherentes de estudios abiertos. Sin embargo, el hecho de que el análisis de los datos se llevó a cabo en una forma enmascarada puede haber reducido la posibilidad de sesgo. Probablemente, la limitación más importante es la falta de

información sobre los parámetros de calidad de vida. Aunque estaba prevista la evaluación de la calidad de vida en el protocolo, muchas pacientes no respondieron al cuestionario. Por lo tanto, no hemos sido capaces de realizar un análisis de la calidad de vida. Otra limitación de este estudio es que es de centro único. Sin embargo, el hecho de incluir un gran número de pacientes minimiza el impacto de dicha limitación.

Conclusión

La aplicación de onabotulinumtoxina A mejora significativamente no solo los síntomas clínicos, sino también los parámetros urodinámicos en pacientes con VHI quienes han sido tratados inadecuadamente con anticolinérgicos. Esta es una técnica simple, con efectos adversos mínimos y generalmente bien tolerada. Se necesitan más investigaciones para concentrarse en el perfeccionamiento de los parámetros de inyección, como el número, el volumen y la profundidad de las inyecciones.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Mercedes Cano, enfermera de la Unidad de Urología Funcional del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su ayuda en el protocolo y la realización de los estudios urodinámicos.

Bibliografía

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-78.
2. Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. Onabotulinumtoxina 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013;64:249-56.
3. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988;139:919-22.

4. Schurch B, Hodler J, Rodic B. Botulinum A toxin as a treatment of detrusorsphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:474–6.
5. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: A double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990;71:24–6.
6. Petit H, Wiart L, Gaujard E, Le Breton F, Ferriere JM, Lagueny A, et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord*. 1998;36:91–4.
7. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342:665.
8. De Seze M, Petit H, Gallien P, de Seze MP, Joseph PA, Mazaux JM, et al. Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: A double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol*. 2002;42:56–62.
9. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2004;45:510–5.
10. 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;184:2416–22.
11. Denys P, le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol*. 2012;61:520–9.
12. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*. 2009;56:81–8.
13. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2012;188:2455–63.
14. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. [European Association of Urology guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence]. *Actas Urol Esp*. 2013;37:199–213.
15. Schulte-Baukloh H. [Botulinum toxin (BoNT): Short form of a European consensus panel report regarding recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions]. *Urol Ausg A*. 2010;49:56–63.
16. Makovey I, Davis T, Guralnick ML, O'Connor RC. Botulinum toxin outcomes for idiopathic overactive bladder stratified by indication: Lack of anticholinergic efficacy versus intolerability. *Neurourol Urodyn*. 2011;30:1538–40.
17. Cui Y, Wang L, Liu L, Zeng F, Niu J, Qi L, et al. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2013;91:429–38.
18. Robinson D, Cardozo L. Overactive bladder: Diagnosis and management. *Maturitas*. 2012;71:188–93.
19. Giannantoni A, di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: A prospective randomized study. *J Urol*. 2004;172:240–3.
20. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011;60:742–50.
21. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;89:2186–93.
22. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol*. 2006;176:177–85.
23. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD005493.
24. Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65:698–704.
25. Brubaker L, Gousse A, Sand P, Thompson C, Patel V, Zhou J, et al. Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. *Int Urogynecol J*. 2012;23:1017–25.
26. Yokoyama T, Chancellor MB, Oguma K, Yamamoto Y, Suzuki T, Kumon H, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders. *Int J Urol*. 2012;19:202–15.