

Toxina botulínica-A en el tratamiento de niños con vejiga neurogénica

C. Sager, C. Burek, V. Durán, J.P. Corbetta, S. Weller, E. Paz, J. Bortagaray, J.C. López

Servicio de Urología, Hospital Nacional de Pediatría Profesor Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción. La toxina botulínica A (ToxBA) es una alternativa en niños refractarios a anticolinérgicos.

Objetivo. Evaluar los efectos "iniciales" de ToxBA en vejigas neurogénicas.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 12 pacientes. Las etiologías fueron: 9 mielomeningocele; 1 médula anclada; 1 astrocitoma medular y 1 sarcoma Ewing. La evaluación pretratamiento incluyó: cartilla-score de incontinencia, ecografía renovesical, cistouretrografía y urodinamia. Se inyectaron 300 UI de ToxBA en detrusor. Se reevaluaron al 1, 3 y 6 meses. Si se constataba mejoría se reinyectaban. De lo contrario, se indicaba cirugía.

Resultados. Luego de la inyección inicial, 50% de los pacientes alcanzaron la continencia y 20% permanecieron con mínimas fugas. La media de la capacidad vesical máxima se incrementó de 264 ± 117 ml a 324 ± 170 ml ($P=0,322$). La media de la presión del detrusor disminuyó de 46 ± 17 cm H₂O a 42 ± 14 cm H₂O ($P=0,596$). La media de la complacencia se incrementó de $7,6 \pm 5,9$ ml/cm H₂O a $10,4 \pm 6,4$ ml/cm H₂O ($P=0,290$). Las contracciones miccionales reflejas desaparecieron en dos pacientes. 8 presentaban trabéculas. 10 pacientes fueron reinyectados y dos se operaron.

Conclusión. 70% alcanzó la continencia urinaria después de la inyección inicial. No ocurrió cambios significativos en la urodinamia. Es necesario un mayor seguimiento con posteriores inyecciones.

PALABRAS CLAVE: Vejiga neurogénica; Toxina botulínica; Niños.

BOTULINIC TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH NEUROGENIC BLADDER

ABSTRACT

Introduction. Botulinum toxin A (BoNTA) is an alternative in children with neurogenic bladder refractory to anticholinergics.

Objective. To evaluate the initial effects of BoNTA in neurogenic bladders.

Patients and Methods. 12 patients (9 myelomeningoceles, 1 tethered cord, 1 medullary astrocytoma, 1 Ewing's sarcoma) were studied. The pre-

treatment evaluation included: voiding diary, incontinence score, renovesical ultrasound, cystourethrography and urodynamic parameters. Patients received 300 UI of BoNTA via detrusor injections. They were re-evaluated at months 1, 3 and 6. After the third control, if improvement was confirmed, patients were injected again. Otherwise, surgery was indicated.

Results. After the initial injection, 50% of patients achieved complete continence and 20% remained with minimal leaks. The mean maximum bladder capacity increased from 264 ± 117 ml to 324 ± 170 ml ($P=0,322$). The mean detrusor pressure decreased from 46 ± 17 cm H₂O to 42 ± 14 cm H₂O ($P=0,596$). The mean bladder compliance increased from $7,6 \pm 5,9$ ml/cm H₂O to $10,4 \pm 6,4$ ml/cm H₂O ($P=0,290$). The reflex voiding contractions disappeared in 2 patients; 8 presented trabeculae. Ten patients were reinjected and two underwent surgery.

Conclusion. 70% urinary continence was achieved after the initial injection. No significant urodynamic changes were observed. A longer follow-up with subsequent injections is needed.

KEY WORDS: Neurogenic bladder; Botulinum toxin; Children.

INTRODUCCIÓN

La vejiga neurogénica infantil es secuela, en la mayoría de los casos, de mielodisplasias, especialmente mielomeningocele (MMC). Causas menos frecuentes de disfunción vesical neuropática son: anomalías sacras, médula anclada, lesiones traumáticas y tumorales del sistema nervioso.

Pacientes con MMC pueden presentar disinergia detrusor-esfínter (DDE) en un 50% que, de no tratarse, representa un factor de riesgo importante; ya que la historia natural conduce al desarrollo de ureterohidronefrosis en más del 70% y reflujo vesicoureteral en un 80% con deterioro del tracto urinario superior^(1,2). En muchos casos el detrusor puede estar sobreactivo, con reducida capacidad y distensibilidad.

Clásicamente, el tratamiento de vejiga neurogénica consiste en programas de cateterismo intermitente limpio (CIL) y drogas anticolinérgicas. La mayoría de los pacientes responden favorablemente con este plan^(3,4). Sin embargo, alrededor del 10-15% son refractarios a este esquema o presentan intolerancia a los anticolinérgicos y requieren de procedimientos quirúrgicos como, por ejemplo, cistoplastias de

Correspondencia: Dr. Cristian Sager. Combate de los Pozos 1881. 1245 Buenos Aires, Argentina
E-mail: cristian.sager@gmail.com

Trabajo presentado en el 44º Congreso Argentino de Cirugía Pediátrica. Noviembre de 2010. Rosario, Argentina.

Recibido: Diciembre 2010

Aceptado: Febrero 2011

Tabla I Pacientes con vejiga neurogénica. Evaluación preinyección de toxina botulínica-A

Edad	Causa VN	Score IO	Eco PRE	CUGM	DMSA	Lab	OAB	Citoscopia
11	MMC	3	NNF					Trabéculas
11	MMC+EUA	0						
11	MMC	3	Ectasia	Irregular				Trabéculas
17	MMC	1	Ectasia	Irregular	Cicatrices			Trabéculas
8	MMC	3	NNF	RVU III/V		Proteinuria	Sí	Trabéculas
14	MMC	3			Irregular	Proteinuria		
15	Sarcoma Ewing	1	Ectasia					Trabéculas
10	Astrocitoma medular	3					Sí	
14	Médula anclada	3					Sí	
15	MMC	3						Trabéculas
13	MMC	3	Ectasia					Trabéculas
14	MMC+EUA	0						Trabéculas

VN: vejiga neurogénica; MMC: mielomeningocele; EUA: esfínter urinario artificial; IO: incontinencia orina; HNF: hidronefrosis; CUGM: cistouretrografía miccional; RVU: reflujo vesicoureteral; OAB: sobreactividad vesical.

ampliación, a fin de alcanzar reservorios urinarios continentes, de adecuada capacidad y baja presión.

Desde hace 2 décadas se viene utilizando toxina botulínica-A (ToxBA) en vejiga como alternativa terapéutica. En 1990 se inició su uso en adultos con DDE debido a injuria del cordón espinal⁽⁵⁾ y más tarde se extendió la indicación a adultos con vejiga neurogénica y sobreactiva⁽⁶⁾.

Pero tuvieron que pasar algunos años más para que se reportaran los efectos de la ToxBA en niños, donde se concluye que inyecciones en detrusor para vejigas hiperrefléxicas son efectivas y podría convertirse en alternativa terapéutica a drogas anticolinérgicas⁽⁷⁾. Esto significó un punto de inflexión en la típica indicación de cistoplastias de ampliación o, por lo menos, en el atraso de la misma.

Si bien, los resultados que se reportan respecto al uso de ToxBA en niños con sobreactividad vesical neurogénica y no neurogénica son alentadores, no existe consenso sobre dosis óptimas, número y localización de las inyecciones, cuestiones técnicas y de instrumental cistoscópico, tiempo en la repetición de las inyecciones y límites de seguridad⁽⁸⁾. Tampoco queda muy bien establecido, o no existe suficiente evidencia respecto al efecto de ToxBA en aquellos niños con compliance disminuida sin sobreactividad detrusor, como así tampoco las edades adecuadas de la indicación.

Nos propusimos evaluar los efectos “iniciales” de BTX en vejigas neurogénicas de diferentes etiologías, especialmente con compliance reducida, refractarias al tratamiento clásico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron prospectivamente 12 pacientes con vejiga neurogénica desde diciembre de 2008 a junio de 2010 (9 varones y 3 mujeres), con un promedio de edad de 12,7 (rango: 8-

17 años). En 9 casos, la etiología de vejiga neurogénica fue MMC. Los restantes 3 casos corresponden a las siguientes etiologías: sarcoma de Ewing, astrocitoma medular y médula anclada. Los dos primeros libres de actividad tumoral por más de dos años, luego de sus tratamientos específicos.

Todos los pacientes han recibido oxibutinina 0,3 mg/kg/día, tres veces por día de manera creciente, hasta una dosis máxima de 20 mg/día y CIL cada 4 horas, mostrando poca o ninguna respuesta favorable.

Se solicitó cartilla miccional para registro de volúmenes urinarios recolectados en cada cateterismo y para constatar la frecuencia de eventos de fugas. La incontinencia de orina entre cateterismos fue evaluada por un score en Grados: 0 a 3 (Shurch): Grado 0= completamente seco; Grado 1= un escape o mínimos escapes; Grado 2= mojado < de la mitad del tiempo entre los CIL y Grado 3= mojado > de la mitad del tiempo entre los CIL. La cartilla miccional y el score de incontinencia se solicitó 48 horas antes del tratamiento y se repitió al primer, tercer y sexto mes tras el mismo.

Además, los pacientes fueron evaluados con analítica de sangre y orina, ultrasonido renovesical, cistouretrografía miccional, centellograma renal con ácido dimercaptosuccínico, tecnecio 99m-(DMSA, Tc 99m), estudios urodinámicos y/o videourodinámicos.

La evaluación urodinámica se realizó con equipo Medware (Mar del Plata, Argentina). Con urocultivos negativos, se cateterizó a todos los niños con sonda 6 French, doble lumen. La presión intraabdominal fue capturada con sonda balón rectal de silastix. El llenado vesical se realizó con agua destilada a una velocidad de 10 ml/minuto, tasa del 10% de capacidad vesical de acuerdo con la edad, a una temperatura de 36°C.

Las variables urodinámicas consideradas para las comparaciones fueron: capacidad cistométrica máxima, CCM (ml); presión detrusor máxima, Pdetmax (cm de agua); complian-

Tabla II Score de incontinencia de orina en pacientes con vejiga neurogénica inyectados con toxina botulínica-A.

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
PreToxBA		2		8
1 ^{er} mes	3	1	4	2
3 ^{er} mes	5	1	1	3
6 ^o mes	5	2		3

n= 10. Grado 0: seco; Grado 1: mínimos escapes; Grado 2: mojado < 50% entre cateterismos; Grado 3: mojado > 50% entre cateterismos.

ce (ml/cm de agua) calculada por dividir la diferencia de volumen infundido y la diferencia de presiones del detrusor durante dichos cambios de volumen ($C = \text{diferencia de volumen} / \text{diferencia de presiones}$), tomando en cuenta valores iniciales y finales del llenado vesical. El llenado vesical se interrumpió cuando se alcanzó la capacidad vesical esperada para la edad de cada paciente y/o se presentaba fuga de orina.

Bajo anestesia general, en la cistoscopia se prestó atención a la presencia de trabéculas, celdas o divertículos vesicales. Para la inyección se utilizó aguja de Cook 5 French, de 25 cm, cistoscopio con camisa de 9,5 y 17 French, según edad del paciente. Se inyectó ToxBA (BOTOX®) a una dosis de 6,6 unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal, en detrusor del cuerpo vesical, excluyendo trigono y meatos uretrales. Se punzaron de 45 a 60 sitios vesicales, con una carga total máxima de 300 UI. Se registró grado de dificultad técnica en el procedimiento: sin dificultad, con dificultad menor, con dificultad mayor.

Luego del procedimiento, con vejiga vacía, el paciente permaneció en observación hasta recuperación postanestésica, iniciando el CIL a las 4 horas de la inyección, con posterior externación y control clínico a las 24 horas por consultorio externo.

El seguimiento consistió en control con cartilla miccional, score de incontinencia y evaluación urodinámica al primer, tercer y sexto mes tras la inyección. El ultrasonido renovesical se solicitó al tercer y al sexto mes. Tras el tercer control, si se había observado mejoría en cartilla miccional-score de incontinencia y/o parámetros urodinámicos, se indicó una segunda inyección de ToxBA a los 9 meses de la primera. De lo contrario, el paciente era discutido para cirugía.

Para el análisis estadístico, se utilizó software STASTIX 7.0.

RESULTADOS

De 9 casos de vejiga neurogénica por mielomeningocele, 2 niños fueron intervenidos quirúrgicamente en vía urinaria baja previamente a la inyección de toxina botulínica. Se realizó apendicovesicostomía continente (principio de Mitrofanoff), con esfínter urinario artificial (EUA) en un caso. En

Tabla III Volúmenes de cartilla (ml) en pacientes con vejiga neurogénica inyectados con toxina botulínica-A.

	Media	DS	Mínimo	Máximo	Variación	%
PreToxBA	282	110	150	500		
1 ^{er} mes	360	140	180	600	78	27
3 ^{er} mes	361	128	180	600	78	27
6 ^o mes	374	114	150	500	91	32

n= 12. P= 0,0581

Tabla IV Capacidad cistométrica máxima (ml) en pacientes con vejiga neurogénica inyectados con toxina botulínica-A.

	Media	DS	Mínimo	Máximo	Variación	%
PreToxBA	264	117	50	455		
1 ^{er} mes	364	136	160	572	100	37
3 ^{er} mes	324	143	160	610	60	22
6 ^o mes	324	170	130	570	60	22

n= 12. P= 0,322

el otro paciente, se inyectó ácido hialurónico en cuello vesical por incontinencia orina, sin éxito. Luego se colocó EUA en el momento de la inyección de toxina botulínica (Tabla I).

La administración de ToxBA se realizó sin dificultades técnicas. La duración del procedimiento fue de 30 minutos, en promedio.

Para el análisis de incontinencia urinaria, se excluyó a los dos pacientes que tenían EUA. De los 10 casos analizados, previamente a la inyección, 2 pacientes tenían score grado I y 8 pacientes grado III. En los controles postinyección aumentan los pacientes con grado 0 y disminuyen los pacientes con grado III. Por distribución de frecuencias, al sexto mes post ToxBA (tercer control) se observó que el 50% se encontraban secos (grado 0) y 20% con mínimas fugas (grado I), es decir un 70% de mejoría global (Tabla II).

Respecto a la cartilla miccional, se tomaron en cuenta los volúmenes más altos registrados en los CIL. Al primer mes postinyección, el incremento fue de 78 ml, al tercer mes postinyección no hubo mayores cambios. A los 6 meses posinyección, la media del volumen basal de $282,5 \pm 110,4$ ml se incrementó a $374 \pm 114,1$ ml. Este incremento fue de 91,6 ml (32%) ($p= 0,0581$) (Tabla III).

En cuanto a parámetros urodinámicos, a los 6 meses postinyección, la media de la capacidad vesical máxima se incrementó de 264 ± 117 ml a 324 ± 170 ml ($p= 0,322$). La media de la presión del detrusor disminuyó de 46 ± 17 cm H₂O a 42 ± 14 cm H₂O ($p=0,596$). La media de la complacencia se incrementó de $7,6 \pm 5,9$ ml/cm H₂O a $10,4 \pm 6,4$ ml/cm H₂O ($p= 0,290$) (Tablas IV a VI).

Tabla V Presión detrusor máxima (cm H₂O) en pacientes con vejiga neurogénica inyectados con toxina botulínica-A.

	Media	DS	Mínimo	Máximo	Variación	%
PreToxBA	46	17	20	80		
1 ^{er} mes	40	11	25	62	6	13
3 ^{er} mes	46	14	26	77	0	0
6 ^o mes	43	14	19	72	4	8

n= 12. *P*= 0,596

Tabla VI Acomodación detrusor (ml/cm H₂O) en pacientes con vejiga neurogénica inyectados con toxina botulínica-A.

	Media	DS	Mínimo	Máximo	Variación	%
PreToxBA	7	5,9	0,9	80		
1 ^{er} mes	11	7,9	4,3	62	4	57
3 ^{er} mes	10	7,5	2,6	77	3	42
6 ^o mes	10	6,4	20	72	3	42

n= 12. *P*= 0,290

Tabla VII Evolución de pacientes con vejiga neurogénica preinyección/postinyección de toxina botulínica-A.

Edad	Causa VN	Eco renal	CUGM / VídeoUD	UD: OAB	Conducta
11	MMC	HNF / SP			2 ^a Inyección
11	MMC+EUA				2 ^a Inyección
11	MMC	Ectasia	Irregular		2 ^a Inyección
17	MMC	Ectasia / SP	Irregular		2 ^a Inyección
8	MMC	HNF / SP	RVU III-IV / RVU IV	Sí / SP	Cirugía
14	MMC				Cirugía
15	Sarcoma de Ewing	Ectasia			2 ^a Inyección
10	Astrocitoma medular			Sí / SP	2 ^a Inyección
14	Médula anclada			Sí / SP	2 ^a Inyección
15	MMC				2 ^a Inyección
13	MMC	Ectasia / SP			2 ^a Inyección
14	MMC+EUA				2 ^a Inyección

VN: vejiga neurogénica; MMC: mielomeningocele; EUA: esfínter urinario artificial; HNF: hidronefrosis; CUGM: cistouretrografía miccional; VIDEOUD: videourodinamia; UD: urodinamia; RVU: reflujo vesicoureteral; OAB: sobreactividad vesical. SP: sin particularidades.

Las contracciones miccionales reflejas desaparecieron en los 3 pacientes y reaparecieron al segundo control en uno de ellos. La dilatación de vía urinaria mejoró o desapareció en 4 de 6 casos. El único paciente con reflujo vesicoureteral bilateral mejoró hacia reflujo unilateral postinyección, a pesar de que no se observó mejoría en los demás parámetros. Por mejoría clínica y/o urodinámica, se reinyectaron 10 pacientes. Los dos restantes fueron intervenidos quirúrgicamente (Tabla VII).

No se registraron efectos adversos postprocedimiento inmediatos ni tardíos.

DISCUSIÓN

La neurotoxina botulínica tipo A, producida por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia, está constituida por dos cadenas unidas por un puente disulfuro donde se asocian a un átomo de zinc. La cadena pesada permite ligarse a la neurona e internalizar a la toxina. La cadena liviana contacta con SNAP25, una proteína sinaptosomal, la cual es responsable de liberar vesículas conteniendo neurotransmisores. Enton-

ces, la ToxBA bloquea la liberación presináptica de acetilcolina a la unión neuromuscular⁽⁹⁾. Esto suprime la contractilidad muscular, provocando relajación de rápido inicio de acción y prolongado efecto local. Es decir, se logra una denervación química.

Además, se ha demostrado en modelos animales, que la toxina activa otras vías sensoriales específicas, modulando la actividad de otros receptores y neurotransmisores, como por ejemplo: sustancia P, glutamato y proteína C quinasa en ganglios de las raíces dorsales⁽¹⁰⁾ También se estudió la actividad de los miofibroblastos del suburotelio y urotelio como elementos mecanosensibles, indicando que la ToxBA tiene efecto sobre múltiples vías de inhibición de liberación de vesículas de neurotransmisores y neuropéptidos⁽¹¹⁾.

Si bien ToxBA se utiliza en tracto urinario inferior desde los años 80, fue recién en el 2002 donde se reportó la experiencia en un grupo de 17 niños con hiperreflexia del detrusor neurogénica. Los autores concluyeron que la inyección de ToxBA en detrusor hiperreflexico incrementa la capacidad, disminuye las presiones y mejora la *compliance* vesical, con buena tolerancia. Abogaban que podría convertirse en terapia alternativa a drogas anticolinérgicas⁽¹²⁾. Dos años mas

tarde, similares resultados en parámetros urodinámicos fueron reportados por Riccabona et al, pero en este último trabajo también se resaltó el impacto de las inyecciones sobre el score de incontinencia urinaria⁽¹³⁾.

Luego de revisiones sistemáticas de varios artículos sobre el tema en población infantil, se informa que la ToxBA en sobreactividad detrusor/vesical neurogénico (NDO/NOAB) e incontinencia urinaria refractaria a anticolinérgicos, tiene efectos positivos o benéficos sobre la clínica y las variables urodinámicas. La continencia urinaria se alcanza entre un 65-87% de los pacientes. Sin embargo, esos resultados son limitados por el pequeño número de pacientes de cada serie y la falta de estudios controlados randomizados⁽¹⁴⁾.

Otras revisiones han puntualizado que, si bien son alentadores los resultados de esta terapéutica en niños, aún son bajos los niveles de evidencia (LoE 3) en cuanto a continencia urinaria, variables urodinámicas, incidencia de infecciones urinarias y resolución de reflujo vesicoureteral. Existe poca información sobre experiencia en niños menores de 3 años (Grado de recomendación: "C")⁽¹⁵⁾. Tampoco se conoce con exactitud qué sucede cuando se inyecta toxina botulínica en vejiga de baja compliance, como única alteración urodinámica, sin NOAB.

En nuestra serie, coincidente con las reportadas por otros autores, la continencia urinaria alcanzó un 70% global, luego de la primera inyección. El volumen del cateterismo en cartilla se incrementó significativamente (32%) a los 6 meses posinyección. Esto significó una mejoría en la calidad de vida de este grupo de pacientes, referidos por ellos mismos y por sus padres. A nivel imagenológico, la dilatación de vía urinaria tuvo una mejoría del 66% y en un caso hubo mejoría de reflujo vesicoureteral bilateral a unilateral.

Si bien, en promedio, hubo cambios hacia la mejoría en parámetros urodinámicos, sobre todo en los 3 casos con NOAB, los mismos no fueron estadísticamente significativos, especialmente en la Pdetmax, y por ende en la acomodación o compliance vesical, a diferencia de los reportes y series nombrados previamente.

Por el contrario, observando individualmente cada paciente en nuestro grupo, podemos afirmar que por mejoría clínica y/o urodinámica se reinyectaron por segunda vez 10 pacientes (80%) a los 9 meses de la primera inyección y solo dos casos mostraron falta de respuesta tras la primera inyección y debieron ser intervenidos quirúrgicamente.

Debemos resaltar que no se reportaron efectos indeseables, ni dificultades técnicas en las inyecciones.

El corto seguimiento de nuestro grupo es una limitación a la hora de evaluar qué sucede con repetidas inyecciones en el tiempo. Otros autores han publicado resultados alentadores, sin pérdida del efecto debido a taquifilaxia, ni presencia de fibrosis en detrusor^(16,17). Tampoco parecen tener efecto los anticuerpos post reinyección de ToxBA en la respuesta clínica y urodinámica⁽¹⁸⁾.

Otros factores que pudieron influenciar en la respuesta a la terapéutica podrían estar relacionados con el estado mor-

foarquitectónico de la pared vesical (presencia de trabéculas) y la edad del grupo en estudio. Quedan pendientes por resolver cuestiones inherentes a la respuesta de la toxina botulínica-A en diferentes patrones de vejigas, específicamente en detrusores hipertónicos.

Debido al bajo número de pacientes pediátricos en las series publicadas, se deberían diseñar estudios randomizados para optimizar los niveles de evidencia y grados de recomendación.

Si bien se alcanzó la continencia urinaria en un 70% global después de la primera inyección de ToxBA, así como también un significativo incremento en los volúmenes de orina del cateterismo, no hubo un cambio marcado en los parámetros urodinámicos. Es necesario un mayor seguimiento con repetidas inyecciones en pacientes de menor edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bauer SB, Hallet M, Khosbin S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA*. 1984; 252: 650-652.
2. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*. 1981; 126: 205-209.
3. Abrams P, Larsson G, Chapple C, Wein AJ. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment. *BJU Int*. 1999; 83 (Suppl. 2): 42-7.
4. Hernandez RD, Hurwitz RS, Foote JE, Zimmern PE, Leach GE. Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele. *J Urol*. 1994; 152: 1582-2.
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. Stohrer M, Schuch B, Kramer G, Schmidt D, Gaul D, Hauri D. Botulinum A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury. A new alternative to medical and surgical procedures? *Neurourol Urodyn*. 1999; 18: 401-2.
7. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology*. 2002; 59: 325-7 (discussion: 327-8).
8. Gamè X, Mourcade P, Chartier- Kastler E et al. Botulinum Toxin-A (Botox) intradetrusor inyecciones in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review. *J Ped Urol*. 2009; 5: 156-164.
9. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by butulinum toxins. *Headache*. 2003; 43(suppl 1): S16-24.
10. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon*. 2000; 38: 245-258.
11. 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: 644-50.
12. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperrefle-

- xia due to myelomeningocele: Preliminary results. *Urology*. 2002; 59: 325-8.
13. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, 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: 845-8.
 14. Gamé X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol*. 2009; 5(3): 156-64.
 15. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantonio A, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a european consensus report. *Eur Urol*. 2009; 55:100-20.
 16. Schulte-Baukloh H, Knispel H, Stolze T, Weiss C, et al. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 2005; 66: 865-70.
 17. Akbar M, Abel R, Seyler TM, Bedke J, Haferkamp A, Gerner HJ, et al. Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int*. 2007; 100: 639-45.
 18. Kajbafzadeh A-M, Nikfarjam L, Mahboudi AH, Dianat S. Antibody formation following botulinum toxin Type A (Dysport) Injection in children with intractable bladder hyper-reflexia. *Urology*. 2010; 76: 233-7.