

Electroestimulación transcutánea en la región sacra en pacientes con vejiga urinaria hiperactiva

Transcutaneous electrostimulation in the sacral region in patients with overactive urinary bladder.

Juan Osvaldo Cuevas Alpuche,¹ Luisa Díaz García,² Roberto Jesús Aguilar Anzures,³ José Antonio Ramos Zúñiga,⁴ Fabian Sánchez Sagastegui³

Resumen

OBJETIVO: Conocer la evolución clínica con la terapia de electroestimulación transcutánea sacra (siglas en inglés: TENS) en pacientes con VH.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de VH que recibieron tratamiento con TENS transcutánea en la región sacra.

RESULTADOS: Se incluyeron 19 pacientes con VH, 12 femeninos y 7 masculinos, con seguimiento de 12 a 32 meses. 13 de los 19 casos, recibieron tratamiento previo con anticolinérgicos y/o toxina botulínica tipo A. La polaquiuria y la incontinencia de urgencia diurna mejoraron en 100% y 87.5% respectivamente. El estreñimiento crónico se corrigió completamente en todos los casos con laxante y TENS. En la enuresis asociada a VH la respuesta al TENS fue baja.

CONCLUSIONES: Los síntomas de VH muestran buena respuesta a la TENS en región sacra, sin efectos colaterales indeseables. La combinación de un laxante con TENS, parece mejorar la respuesta al estreñimiento. La TENS debe considerarse una mejor opción que los anticolinérgicos en el manejo inicial de niños con VH pues carece de efectos colaterales. En la enuresis asociada a VH, la respuesta es baja con TENS. Protocolos con mayor número de casos son necesarios para confirmar los resultados aquí mostrados.

PALABRAS CLAVE: Electroestimulación sacra, Vejiga Hiperactiva, incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia, TENS.

Abstract

OBJECTIVE: To know the clinical evolution with sacral transcutaneous electrical neural stimulation therapy in patients with overactive bladder (OAB).

MATERIALS AND METHODS: Retrospective cohort study of patients diagnosed with OAB who received treatment with TENS.

RESULTS: Nineteen patients with OAB were included, 12 female and 7 male. Follow-up was 12 to 32 months. Thirteen of the 19 cases received prior treatment with anticholinergics and / or botulinum toxin type A.

The frequency and daytime urinary incontinence improved by 100% and 87.5% respectively. Chronic constipation was completely corrected in all cases (100%) with laxative and TENS management. In enuresis associated with OAB, the response to TENS was low.

CONCLUSIONS: OAB symptoms showed good results with TENS management, without collateral effects. The combination of laxative with TENS seems to improve constipation. TENS should be considered the better initial option rather than the anticholinergic therapy in the management of children with OAB because don't have collateral effects. In enuresis with OAB, the response is low with TENS. It's necessary a study with more cases to confirm these results.

KEYWORDS: Transcutaneous Electric Nerve Stimulation, Overactive bladder, urinary incontinence, urinary urge incontinence, TENS.

¹ Jefe del Servicio de Urología Pediátrica.

² Maestra en Ciencias.

³ Urólogo Pediatra adscrito al Servicio de Urología Pediátrica.

⁴ Cirujano Pediatra adscrito al Servicio de Urología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 19 de julio 2023

Aceptado: 12 de junio 2024

Correspondencia

Juan Osvaldo Cueva Alpuche
cuevasuro@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Cuevas-Alpuche JO, Díaz-García L, Aguilar-Anzures RJ, Ramos-Zúñiga JA, Sánchez-Sagastegui F. Electroestimulación transcutánea en la región sacra en pacientes con vejiga urinaria hiperactiva. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 278-285.

INTRODUCCIÓN

La vejiga urinaria hiperactiva (VH) es una alteración funcional de la fase del llenado vesical que se manifiesta con urgencia urinaria, generalmente acompañada de polaquiuria o enuresis, con o sin incontinencia urinaria, en ausencia de infección del tracto urinario u otra patología detectable. Es la disfunción miccional más común en la edad pediátrica, con una prevalencia de 5-20% en niños de 5 a 10 años de edad.^{1,2}

El estreñimiento está estrechamente relacionado con la VH. El tratamiento de inicio recomendado por las guías de manejo clínico es con anticolinérgicos, no obstante, estos fármacos muestran tasas de éxito de entre 20 y 40%, con bajo apego debido a los efectos colaterales como cefalea, boca seca, estreñimiento, disuria y alteraciones cognitivas de hasta el 53%.³⁻⁴

La neuro-electro-estimulación ha mostrado tener efecto sobre la función vesical y se han descrito terapias tanto invasivas, como no invasivas. Entre las primeras, la implantación de un electro-estimulador a permanencia ha mostrado resultados de entre 80 y 90% de mejoría/resolución, sin embargo, por su carácter invasivo y su elevado costo, no constituye la primera opción de manejo.⁵ Las terapias no invasivas incluyen la estimulación transcutánea del nervio pudendo, del nervio tibial posterior y la de la región sacra (TENS por sus siglas en inglés), en sesiones periódicas, mediante electrodos de superficie, con resultados prometedores.⁵⁻⁷

La terminología usada en este artículo es la propuesta por el reporte sobre *Standardization Committee of the International Children's Continence Society* publicada en 2016.⁸

El objetivo de este estudio fue: conocer la evolución clínica con la terapia de TENS en pacientes con VH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva de casos atendidos en un hospital de 3er. nivel, durante el período comprendido entre octubre 2017 y diciembre de 2019, con diagnóstico de VH, caracterizada por urgencia miccional, incontinencia de urgencia y aumento en la frecuencia urinaria, con asociación a estreñimiento y enuresis en algunos casos.

Se incluyeron pacientes que contaron con registro de un diario miccional de 3 días por lo menos, examen general de orina, urocultivo, ultrasonido vesical con medición de orina residual post miccional y uroflujometría con electromiografía. Los pacientes con alteraciones clínicas psicológicas o psiquiátricas sujetas a tratamiento, continuaron con su manejo.

Se excluyeron los casos con vejiga neurogénica, con disfunción del vaciamiento vesical de la fase de vaciamiento, con cualquier malformación congénita del tracto urinario bajo, con defectos anatómicos de la columna vertebral, con infección urinaria activa al inicio del estudio, con expediente incompleto o sin seguimiento de al menos 6 meses posteriores a la terapia con TENS. A todos los pacientes se les recomendaron micciones regulares cada 3hrs, sin esfuerzo voluntario durante la micción, cómodamente sentadas en la taza del baño para permitir el relajamiento del piso pélvico y con los pies apoyándose en el piso (uroterapia), simultáneas al manejo con TENS. A los casos asociados a estreñimiento crónico valorados con la escala de Bristol, se les manejaron con polietilenglicol simultáneamente al período de la terapia con TENS, mismo que se suspendió al término de las 12 sesiones de TENS. Todos recibieron tratamiento TENS en la región sacra una vez a la semana durante 12 ocasiones. Se utilizó el equipo *Neutract myoplus pro*, marca *Verity medical Ltd[®]*, colocando 4 electrodos de superficie, no estériles, de 40 x 40mm. en región para sacra, a

nivel de S2, utilizando los siguientes parámetros de estimulación sugeridos por Lindstrom y Fall: frecuencia de 10 Hz, pulso de 250 milisegundos, intensidad 10mA y duración de 30 minutos por sesión.⁹⁻¹⁰

Se analizaron las siguientes variables: frecuencia urinaria (polaquiuria), urgencia miccional, incontinencia de urgencia diurna, enuresis y estreñimiento, previos al inicio de TENS y a los 3, 6 y 12 meses posteriores al tratamiento.

La respuesta a la terapia se registró utilizando 3 niveles de respuesta de acuerdo la recomendación de la Sociedad Internacional de Continencia Infantil.⁸

1. Sin respuesta: reducción de cada síntoma menor al 50%
2. Respuesta parcial: reducción de cada síntoma del 50-99%
3. Respuesta de todos los síntomas con reducción del 100%

Se consideró:

- Recaída: la reaparición de al menos uno de los síntomas durante el seguimiento.
- Éxito completo a la ausencia de síntomas durante 12 meses después de concluido el tratamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron 19 expedientes de pacientes con VH, 12 femeninos y 7 masculinos. El rango de edad fue de entre 4.5-14.6 años, con promedio de 9 años con 6 meses. 13 de los 19 casos, habían recibido tratamiento previo con anticolinérgico y/o con aplicación de toxina botulínica tipo A, con respuesta menor a 50% en todos los casos, por lo que en ellos se suspendió todo tratamiento antes de iniciar la terapia con TENS.

En 6 de los 19 pacientes, el TENS fue la primera opción terapéutica.

Dieciocho niños presentaron urgencia urinaria (94.7%), 12 con polaquiuria (63.1%), 15 incontinencia de urgencia diurna (78.9%), 17 con enuresis no monosintomática asociada (89.4%), y 11 con estreñimiento crónico (57.8%). Ocho de los 19 casos (42.1%) cursaron con alteraciones psiquiátricas detectadas previamente al tratamiento con TENS.

El apego a la uroterapia se corroboró en 73% de los pacientes. A los 12 meses de seguimiento, la urgencia urinaria mostró respuesta completa en 12/18 casos (66.6%), mejoría parcial en 4/18 (22.2%) y sin respuesta en 2/18 casos (11.1%). La polaquiuria se resolvió completamente en 10/12 casos (83.4%) y no hubo respuesta en 2 (16.6%). La incontinencia urinaria diurna presentó respuesta completa en 11/15 casos (73.3%), respuesta parcial en 1 (6.6%), y sin respuesta en 3 (20%). La enuresis, presente en 17 niños, mostró respuesta completa en 8 (47%), mejoría parcial en 4 (23.5%), y sin respuesta en 5 casos (29.4%). El estreñimiento crónico lo presentaron 11 niños, y hubo respuesta completa al manejo en todos ellos (100%). **Cuadro 1**

En los casos con antecedente de tratamientos previos fallidos con anticolinérgicos o con toxina botulínica, la polaquiuria, la incontinencia de urgencia diurna y la urgencia miccional mostraron respuesta completa en el 100%, 87.5% y 81.8% de los casos respectivamente. En cambio, en los pacientes sin el antecedente de manejo previo con anticolinérgicos o toxina botulínica, las respuestas a los mismos síntomas fue de 33.2%, 57% y 42.8% respectivamente. **Cuadro 2**

Categorizamos la respuesta en dos grupos dejando a los pacientes que tuvieron respuesta completa en un grupo y en el otro a los pacientes cuya respuesta fue parcial o nula; analizamos cómo se comportó la evolución en cada uno de

Cuadro 1. Resultados al término de las 12 semanas de TENS

Alteración	N de paciente	Resolución completa 100%	Mejoría parcial 50-99%	Sin Respuesta 0-49%
Polaquiuria	12	10(83.3%)	--	2 (16.6%)
Urgencia	18	12(66.6%)	4 (22.2%)	2(11.1%)
Incontinencia de urgencia diurna	15	11(73.3)	1(6.6%)	3(20%)
Enuresis	17	8(47.1%)	4(23.5%)	5 (29.4%)
Estreñimiento	11	11(100%)	--	--

Cuadro 2. Comparativo de resultados con y sin tratamiento (Tx) previo al TENS

Alteración	N de paciente		Resolución completa 100%		Mejoría parcial 50-99%		Sin Respuesta 0-49%	
	c	s/tx	c/tx	s/tx	c/tx	s/tx	c/tx	s/tx
Polaquiuria	9/12	3/12	9 100%	1 33.3%	--	--	--	2 66.6%
Urgencia	11/1	7/18	9 81.8%	3 42.8%	2 18.1%	2 28.5%	--	2 28.5%
Incontinencia Urgencia diurna	8/15	7/15	7 87.5%	4 57.1%	--	1 14.2%	1 12.5%	2 28.5%
Enuresis	11/1	6/17/1	5 45.4%	3 50%	4 36.3%	--	2 18.1%	3 50%
Estreñimiento	11	--	11 100%	--	--	--	--	--

los síntomas cardinales de la VH, considerando si recibieron o no tratamiento previo al TENS. Observamos que la frecuencia urinaria se corrigió en el 100% de los pacientes que tuvieron tratamiento previo, comparados con los que no tuvieron dicho manejo, mostrando diferencias estadísticamente significativas $X^2= 7.2 p\leq 0.003$.

El síntoma de urgencia en pacientes con tratamiento previo tuvo un porcentaje mayor de respuesta completa, comparado con los que no habían recibido tratamiento previo, con diferencias estadísticamente significativas $X^2= 2.92 p\leq 0.04$

En la incontinencia de urgencia diurna, los casos que recibieron tratamiento previo tuvieron un porcentaje mayor de respuesta completa com-

parados con los que no tuvieron tratamiento, mostrando diferencias menores, con tendencia a la significancia $X^2= 1.75 p\leq 0.09$.

Un paciente presentó nuevamente enuresis a los 3 meses del TENS. Un caso manifestó nuevamente incontinencia de urgencia a los 6 meses de terminadas las sesiones y 2 pacientes presentaron retorno del estreñimiento a los 12 meses.

DISCUSIÓN

En esta cohorte de casos, la urgencia urinaria, la polaquiuria y la incontinencia urinaria diurna mostraron con TENS, porcentajes de respuesta completa en general, más elevados que los reportados con anticolinérgicos, y sin ningún efecto colateral, lo que evidencia que el efecto

de la electro-estimulación sacra en pacientes con VH es sin duda benéfica.

Aún no hay una claridad completa sobre los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en estas alteraciones funcionales de la vejiga y de los efectos de la neuro estimulación, no obstante, diversas investigaciones permiten asumir posibles sitios específicos de acción de la TENS, por ejemplo, se ha demostrado que la estimulación del plexo simpático hipogástrico produce relajación del detrusor por inhibición del reflejo de la micción.¹¹ También se sabe que el efecto de la neuro estimulación no es inmediata, son necesarias horas o días antes de observar un efecto completo,¹² por lo que parece poco factible que la electroestimulación de la región sacra actúe sobre el reflejo de activación/desactivación de la contracción del detrusor. Hay evidencias que el efecto de TENS ocurre a nivel espinal y supra espinal por inhibición de neuronas del tracto espinal involucradas en el reflejo de la micción y de las interneuronas que se activan en reflejos segmentarios espinales de neuronas post ganglionares, posiblemente con inhibición de la vía aferente y supresión indirecta del reflejo guardián.¹² Se cree que la neuromodulación, además, produce un efecto fisiológico que favorece la remodelación de las sinapsis a través de mecanismos de neuroplasticidad, promoviendo un reacondicionamiento neural definitivo.¹³ Liao y cols. demostraron que posterior a una estimulación de las raíces sacras existe una reorganización a nivel cerebral y por esta acción se excita la corteza motora que modula la función el tracto urinario inferior,¹⁴ por lo que se recomienda que la electroestimulación se debe realizar a nivel de los dermatomas S2-S3, con la finalidad de lograr una despolarización de las fibras sacras somáticas.¹⁵

La resonancia nuclear funcional (MRI) ha permitido observar en pacientes con síndrome de urgencia miccional, una disminución de la actividad en el área del giro del cíngulo a

bajos volúmenes urinarios en la vejiga, y una exagerada activación de esta estructura neurológica a volúmenes elevados, comparados con individuos sin enfermedad vesical.¹⁶⁻¹⁸ Esta área cerebral es integradora de la toma de decisiones, de emociones y contextos sociales que se agregan a las señales procedentes del sistema nervioso autónomo.¹⁶⁻¹⁸ La incapacidad para activar el giro del cíngulo y suprimir la actividad autonómica conduce a hiperreflexia en la vejiga, y en pacientes con síndrome de urgencia manejados con TENS, después del estímulo espinal se observó en la MRI, un aumento de la actividad en esta estructura neurológica.¹⁹

Otra observación que ha contribuido a explicar estos fenómenos es la estrecha relación que hay entre la presencia de VH en la infancia con incontinencia de urgencia y nocturia posterior en la vida adulta, primero reportada por Fitzgerald y cols;^{20,21} lo que ha conducido a considerar que más que una afección por inmadurez es más factible un daño neurológico de las estructuras mencionadas que permanece hasta la vida adulta.

La observación sorprendente encontrada en esta revisión de que en el grupo de casos con antecedente de tratamientos previos fallidos con anticolinérgicos o con toxina botulínica, la mejoría con TENS fue mejor (polaquiuria, incontinencia de urgencia diurna y la urgencia miccional del 100%, 100% y 87% respectivamente), que en los casos sin este antecedente. No tenemos explicación a esta respuesta ni la certeza absoluta de que este tratamiento previo haya tenido alguna influencia pues, aunque diversos autores han publicado observaciones similares, otros reportan resultados contrarios, creando una controversia que deberá ser aclarada en un estudio posterior.^{22,23}

En esta cohorte, el 79% de los niños permanecieron libres de síntomas a 12 meses de seguimiento. Resultados similares con seguimientos más

largos, han sido reportados,^{6,24,25} incluso a largo plazo (6-80 meses), Lordelo observó respuestas favorables en el 84% para la urgencia miccional, 74% en incontinencia diurna y 78% de manera global,²⁵ lo que induce a pensar que la respuesta favorable perdurable por largo tiempo es debida a un cambio funcional definitivo en los centros neurológicos involucrados.

La actividad disminuida en el giro del cíngulo y el lóbulo frontal observados en la MRI en pacientes con síndrome de urgencia miccional, y la incapacidad para suprimir la actividad autonómica pueden también explicar la alta asociación de disfunción del vaciamiento vesical en pacientes con alteraciones de la conducta, del aprendizaje y psiquiátricos,¹⁹ que en esta cohorte se presentó en el 42% de los casos. Otros autores muestran hallazgos similares de asociación cuya explicación no se tiene clara ni completa por el momento.¹⁷⁻¹⁹

La enuresis, vista en 17 niños de esta cohorte, mostró respuesta completa en solo 8 casos (47.1%), mejoría parcial en 4 (23.5%), y nula en 5 (29.4%). Durante el seguimiento, un caso que respondió inicialmente mostró recidiva, por lo que concluimos que, para este síntoma, la respuesta es baja y así también han sido reportadas entre 14% y 42% por otros investigadores.²⁶⁻²⁸ Estas observaciones también sugieren que los mecanismos fisiopatogénicos responsables en la enuresis podrían ser distintos a los de la VH.

Sobre el número e intervalos de aplicación de las sesiones de TENS, nuestros resultados son similares a los reportes de otras series que han aplicado un mayor número y mayor frecuencia de sesiones,^{29,30} lo que parece indicar que tanto la periodicidad, como un número mayor de estímulos, no es mejor que las 12 semanarias que aplicamos a nuestros casos.

En relación al estreñimiento, la combinación de laxante y TENS mostró mejoría al término

de la terapia en el 100% de los casos, con disminución al 81.8% a 12 meses de seguimiento. Esta mejor respuesta sugiere un posible efecto aditivo o sinérgico de ambos esquemas, con efecto prolongado de la mejoría al término del seguimiento. Esta mejoría debe evaluarse en toda su dimensión ya que, aunque no es el motivo principal de demanda de los pacientes con VH, tampoco es menor la incomodidad que refieren frecuentemente por este síntoma estrechamente relacionado a la VH.⁴ Diversos metaanálisis han mostrado en forma contundente que los anticolinérgicos causan estreñimiento,³¹⁻³² incluyendo los altamente selectivos para los receptores M3 que tienen un mayor efecto sobre el tránsito del colon y la supresión en la secreción de cloro y agua en la luz intestinal.³³ Este efecto es suficiente para no recomendar su prescripción como terapia inicial, pues el combate al estreñimiento es parte del espectro que acompaña frecuentemente a la VH y debe ser corregido. El efecto del TENS con laxantes amerita estudios prospectivos controlados que aclaren su papel específico. Reportes de autores coinciden con nuestras observaciones³⁴⁻³⁹, y otros no encuentran diferencias significativas.⁴⁰

Finalmente, la administración de anticolinérgicos debe valorarse con gran detenimiento debido que los receptores muscarínicos están presentes en el cerebro (M1 y M2), que son importantes para los procesos altamente cognitivos como el aprendizaje y la memoria; y su bloqueo por los anticolinérgicos produce riesgo de somnolencia y confusión⁴¹, efectos indeseables en los pacientes. En animales de experimentación ha podido demostrarse la penetración significativa de la barrera hematoencefálica de la mayoría de estos fármacos,⁴² por difusión pasiva y activando los receptores.⁴³ En adultos se han detectado factores que modifican la permeabilidad de la barrera.^{42, 44}

Sin duda se requiere un mayor número de pacientes y series prospectivas para confirmar

nuestros resultados, no obstante, la mejoría significativa al TENS en la mayoría de los casos, la ausencia de efectos colaterales conocidos, los bajos porcentajes de recaída y el efecto perdurable de la mejoría son hallazgos muy significativos, mejores, o por lo menos similares, a los vistos con el uso de anticolinérgicos que tienen resultados favorables de 20 a 40%, en muchos casos con efectos colaterales desagradables^{3,4} que ameritan estudios más acuciosos en niños. Estos argumentos nos permiten considerar al TENS como el tratamiento de primera elección en niños con VH.

CONCLUSIONES

Los síntomas de VH y el estreñimiento muestran buenos resultados con TENS. No se reportan efectos colaterales. La combinación de un laxante con TENS, parece mejorar la respuesta al estreñimiento. Una sesión semanal, durante 12 ocasiones parecen ser suficientes para respuestas adecuadas y perdurables. La enuresis asociada a VH, muestra baja respuesta con la terapia TENS. La TENS debe considerarse como la opción inicial en el manejo de niños con VH. Protocolos con mayor número de casos son necesarios para confirmar los resultados aquí mostrados.

REFERENCIAS

4. Ramsay S, Bolduc S. Overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J.* 2017 Jan-Feb; 11(1-2Suppl1): S74-S79.
5. Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol.* 2016 Sep;13(9):520-32.
6. Giramonti, KM, Kogan, BA & Halpern, LF. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. *Neurourol Urodyn.* 2008; 27(4): 315-318.
7. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn.* 2014; 33:17-30.
8. De Gennaro M, Capitanucci ML, Mosiello G, Zaccara A. Current state of nerve stimulation technique for lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2011 May;185(5):1571-7.
9. Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, Renson C, De Paepe H, Raes A, Vande Walle J. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2416-9.
10. Bower WF, Moore KH, Adams RD. A pilot study of the home application of transcutaneous neuromodulation in children with urgency or urge incontinence. *J Urol.* 2001 Dec;166(6):2420-2.
11. Paul F Austin, Stuart B Bauer, Wendy Bower, Janet Chase, Israel Franco, Piet Hoebeke, 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. *Neurourology and Urodynamics* 2016; 35:471-481.
12. Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol.* 1983 Feb;129(2):405-10.
13. Fall M, Lindström S. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. 1991 May;18(2):393-407. *Urol Clin North Am.*
14. Blok BF, Holstege G. The central control of micturition and continence: implications for urology. *BJU Int.* 1999 Mar; 83. Suppl 2:1-6.
15. Barroso U Jr, Lordêlo P. Electrical nerve stimulation for overactive bladder in children. *Nat Rev Urol.* 2011. Jun 7; 8(7):402-7.
16. Jesus Lisieux Eyer de, Nery Kathia. O uso da neuromodulação no tratamento das disfunções de eliminação. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2007 Dec; 34(6): 392-397.
17. Liao KK, Chen JT, Lai KL, Liu CY, Lin CY, Lin YY, Yu BK, Wu ZA. Effect of sacral-root stimulation on the motor cortex in patients with idiopathic overactive bladder syndrome. *Neurophysiol Clin.* 2008 Feb; 38(1): 39-43.
18. De Groat, W. C., & Kawatani, M. Neural control of the urinary bladder: Possible relationship between peptidergic inhibitory mechanisms and detrusor instability. *Neurourology and Urodynamics*, 1985. 4(4), 285-300.
19. Griffiths D, Derbyshire S, Stenger A, Resnick N. Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1862-7.
20. Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn.* 2008; 27(6): 466-74.
21. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1): 49-55.
22. Kutscher ML: Kids in the Syndrome Mix of ADHD, LD, Asperger's, Tourette's, Bipolar, and More! The one Stop Guide for Parents, Teachers, and Other Professionals. London: Jessica Kingsley Publishers 2005.
23. Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C, Subak L, Brubaker L, Van Den Eeden SK, Brown JS. Reproductive Risks for Incontinence Study at Kaiser Research Group. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol.* 2006 Mar; 175(3 Pt 1): 989-93.

24. Minassian VA, Lovatsis D, Pascali D, Alarab M, Drutz HP. Effect of childhood dysfunctional voiding on urinary incontinence in adult women. *Obstet Gynecol.* 2006. Jun; 107(6): 1247-51.
25. Malm-Buatsi E, Nepple KG, Boyt MA, Austin JC, Cooper CS. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder refractory to pharmacotherapy. *Urology.* 2007 Nov; 70(5): 980-3.
26. Sillén U, Arwidsson C, Doroszkiewicz M, Antonsson H, Jansson I, Stålkjint M, Abrahamsson K, Sjöström S. Effects of transcutaneous neuromodulation (TENS) on overactive bladder symptoms in children: a randomized controlled trial. *J Pediatr Urol.* 2014 Dec; 10(6): 1100-5.
27. Lordêlo P, Teles A, Veiga ML, Correia LC, Barroso U Jr. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol.* 2010 Aug; 184(2): 683-9.
28. Lordêlo P, Soares PV, Maciel I, Macedo A Jr, Barroso U Jr. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. *J Urol.* 2009 Dec; 182(6): 2900-4.
29. Lordêlo P, Benevides I, Kerner EG, Teles A, Lordêlo M, Barroso U Jr. Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nerve stimulation. *J Pediatr Urol.* 2010 Oct; 6(5): 486-9.
30. de Oliveira LF, de Oliveira DM, da Silva de Paula LI, de Figueiredo AA, de Bessa J Jr, de Sá CA, Bastos Netto JM. Transcutaneous parasacral electrical neural stimulation in children with primary monosymptomatic enuresis: a prospective randomized clinical trial. *J Urol.* 2013 Oct; 190(4): 1359-63.
31. Hoffmann A, Sampaio C, Nascimento AA, Veiga ML, Barroso U. Predictors of outcome in children and adolescents with overactive bladder treated with parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Pediatr Urol.* 2018 Feb; 14(1): 54.e1-54.e6.
32. Finazzi Agrò E, Campagna A, Sciobica F, Petta F, Germani S, Zuccalà A, Miano R. Posterior tibial nerve stimulation: is the once-a-week protocol the best option? 2005. Jun; 57(2): 119-23. *Minerva Urol Nefrol.*
33. de Paula LIDS, de Oliveira LF, Cruz BP, de Oliveira DM, Miranda LM, de Moraes Ribeiro M, Duque RO, de Figueiredo AA, de Bessa J Jr, Netto JMB. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation (PTENS) once a week for the treatment of overactive bladder in children: A randomized controlled trial. *J Pediatr Urol.* 2017. Jun; 13(3): 263.e1-263.e6.
34. Meek PD, Evang SD, Tadrous M, Roux-Lirange D, Triller DM and Gumustop B: Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011, 56(1): 7-18.
35. Chapple CR, Mironska E, Wagg A, Milsom I, Diaz DC, Koelbl H, Pushkar D, Tubaro A, De Ridder D, Chartier-Kastler E and Phillips LD: Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex. *Eur Urol Focus* 2020, 6(3): 522-530.
36. Hirota CL and McKay DM: Cholinergic regulation of epithelial ion transport in the mammalian intestine. *Br J Pharmacol* 2006; 149(5): 463-479.
37. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso C, Bonfim J, Barroso U Jr. Constipation in children with isolated overactive bladders. *J Pediatr Urol.* 2013 Dec; 9(6 Pt A): 945-9.
38. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso U Jr. Evaluation of constipation after parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction—a pilot study. *J Pediatr Urol.* 2013 Oct; 9(5): 622-6.
39. Sampaio C, Sousa AS, Fraga LG, Veiga ML, Bastos Netto JM, Barroso U Jr. Constipation and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: a population-based study. *Front Pediatr.* 2016. 4:101.
40. Meek PD, Evang SD, Tadrous M, Roux-Lirange D, Triller DM, Gumustop B. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci.* 2011 Jan; 56(1): 7-18.
41. Tugtepe H, Thomas DT, Ergun R, Kalyoncu A, Kaynak A, Kastarli C, Dagli TE. The effectiveness of transcutaneous electrical neural stimulation therapy in patients with urinary incontinence resistant to initial medical treatment or biofeedback. *J Pediatr Urol.* 2015. Jun; 11(3): 137.e1-5.
42. Dos Reis JN, Mello MF, Cabral BH, Mello LF, Saiovici S, Rocha FET. EMG biofeedback or parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction: A prospective and randomized trial. *Neurourological Urodyn.* 2019. Aug; 38(6): 1588-1594.
43. Veiga ML, Costa EV, Portella I, Nacif A, Martinelli Braga AA, Barroso U Jr. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. *J Pediatr Urol.* 2016. Dec; 12(6): 396.e1-396.e6.
44. Kay GG, Granville LJ. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther.* 2005; 27 (1): 127-138.
45. Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive nonclinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72 (2): 235-246.
46. Chandellor MB, Staskin DR, Kay GG, Sandage BW, Oefelein MG, Tsao JW. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging.* 2012; 29 (4): 259-273.
47. Akino H, Namiki M, Suzuki K, Fuse H, Kitagawa Y, Miyazawa K, Fujiuchi Y and Yokoyama O: Factors influencing patient satisfaction with antimuscarinic treatment of overactive bladder syndrome: results of a real-life clinical study. *Int J Urol* 21(4): 389-394, 2014.