



Effect of percutaneous tibial nerve stimulation on pelvic floor muscles in patients with overactive bladder.

Efecto de la electroestimulación del nervio tibial en la musculatura del piso pélvico de pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Carlos Pérez-Martínez,^{1,2*} José Luis Palacios-Galicia,¹ Irma Beatriz Vargas-Díaz,²
Yolanda Cruz-Gómez,³ Daniel García-Sánchez.⁴

Abstract

Introduction and objective: Overactive bladder syndrome is associated with motor disorders, such as hypertonic pelvic floor. The aim of the present study was to demonstrate the characteristics of pelvic floor muscle surface electromyography (sEMG) in patients with overactive bladder treated with percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS).

Materials and methods: A prospective, observational, controlled study was conducted. Seventeen patients with treatment-refractory overactive bladder volunteered to undergo pelvic floor muscle sEMG before, during, and 72 hours after treatment with PTNS. The study volunteers were divided into 2 groups: 14 in the PTNS group and 3 in the placebo group. The inclusion criteria were overactive bladder progression of at least 6 months, urinary frequency of 8 or more daily episodes, and no medication use. The exclusion criteria were positive urine or semen cultures, lithiasis, biopsy and/or pelvic organ surgery, pelvic cancer, and central nervous system lesions. The variables were analyzed using the ANOVA and the Tukey post-hoc test, with a 95% CI. The SPSS version 10.1. software was employed.

Results: Mean patient age was 34.23 ± 12.90 years and mean progression time was 19.58 ± 12.08 months, with no statistically significant difference between groups. There were significant differences in the PTNS group in the mean average sEMG (Avg sEMG) in relation to prePTNS vs intraPTNS ($0.125 \mu V$) and prePTNS vs the 72-hour postPTNS ($0.171 \mu V$) ($p < 0.05$), whereas the differences in the mean Avg sEMGs of $0.013 \mu V$ and $0.006 \mu V$ in the placebo group were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: The immediate change in the pelvic floor muscles that lasts up to 72 hours after PTNS is a possible mechanism of action of the neuroplasticity resulting from tibial nerve neuromodulation.

Keywords:

Overactive bladder,
Tibial neuromodulation, PTNS, pelvic floor electromyography.

Correspondencia:

*Autor para correspondencia: Carlos Pérez-Martínez. Av. Agricultura Poniente 514, Centro. Cd. Delicias, Chihuahua, México. C.P. 33000. Correo electrónico: cperez4351@hotmail.com

Citación: Pérez-Martínez C., Palacios-Galicia J.L., Vargas-Díaz I. B., Cruz-Gómez Y., García-Sánchez D. Efecto de la electroestimulación del nervio tibial en la musculatura del piso pélvico de pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva. Rev. Mex. Urol. 2019;79(4):pp. 1-11.

¹ Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

² Centro de Urología Avanzada CURA. Delicias, Chihuahua, México.

³ Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

⁴ Servicio de Urología y Urodinamia Hospital Star Médica Centro, Ciudad de México, México.

Recepción: 14 de mayo de 2019

Aceptación: 14 de agosto de 2019



Resumen

Antecedentes y Objetivos: El Síndrome de Vejiga Hiperactiva (svH) presenta alteraciones motoras como hipertonía de la musculatura del piso pélvico (MPP). El objeto del estudio es demostrar las características de la electromiografía de superficie (EMGs) del MPP en el svH tratados con electroestimulación percutánea del nervio tibial (PTNS).

Material y Método: Estudio prospectivo, observacional, controlado. Se realizó EMGs de MPP a 17 voluntarios con svH rebelde a tratamiento, antes, durante la PTNS y 72 horas después. Se asignaron 2 grupos: Catorce voluntarios del grupo PTNS, y 3 voluntarios del grupo placebo. Se incluyeron pacientes con evolución mínima de 6 meses, frecuencia urinaria de 8 o más, sin toma de medicamentos. Se excluyeron pacientes con urocultivo/espermocultivo positivos, litiasis, biopsia y/o cirugía de órganos pélvicos ó cáncer pélvico, y lesiones del SNC. Las variables se analizaron mediante Anova y Tukey pos hoc test, 95% IC, usando el software spss 10.1.

Resultados: Media de edad 34.23 ± 12.90 años, media del tiempo de evolución 19.58 ± 12.08 meses, sin diferencia estadística en entre grupos. La diferencia de las medias en el promedio de EMG (AvgEMG) del grupo PTNS pre vs trans de $0.125 \mu V$ y de pre vs 72 horas de $0.171 \mu V$ fueron significativas ($p < 0.05$), mientras que en el grupo placebo la diferencia de las medias AvgEMG de $0.013 \mu V$ y $0.006 \mu V$ sin diferencia estadística ($p > 0.05$).

Conclusiones: El cambio inmediato sobre la MPP que permanece hasta 72 horas después de la PTNS, es un posible mecanismo de acción de neuroplasticidad de la neuromodulación del nervio tibial.

Palabras clave:

Vejiga hiperactiva,
Neuromodulación
tibial, PTNS,
Electromiografía del
piso pélvico.

Antecedentes

El síndrome de vejiga hiperactiva (svH), definido como urgencia urinaria, habitualmente con frecuencia urinaria y nocturia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia, en ausencia de infección o cualquier otra enfermedad obvia (ICS),⁽¹⁻³⁾ es altamente prevalente, incapacita a quien lo padece y altera de manera significativa la calidad de vida de los pacientes.⁽⁴⁾ La prevalencia del svH ha sido reportada en 21.5% en la

población Española,⁽⁵⁾ en México se ha reportado 35.67%,⁽⁶⁾ mientras en la población Norteamericana es del 17% al 30%,⁽⁷⁾ con predominio del sexo femenino en los tres países.

La tercera línea de tratamiento del svH incluye el uso de onabotulinum tóxima A, electroestimulación del nervio tibial (PTNS por sus siglas en inglés) y neuromodulación sacra.^(8,9) La PTNS tiene una respuesta clínica que ha sido

reportada del 37.3% a 81.8%.⁽¹⁰⁾ Se han invocado diferentes mecanismos de acción, incluyendo su acción en las diferentes vías ascendentes y/o descendentes del sistema nervioso central (SNC),⁽¹¹⁻¹⁴⁾ afectando entre otras las áreas de actividad de aprendizaje,⁽¹⁴⁾ resultando en plasticidad del SNC.^(15,16) Se ha demostrado que la marcha y la micción están integrados funcional y conductualmente, y que dicha integración esta modulada por la aferencia de los nervios pudendo y tibial.⁽¹⁷⁾ En la actualidad no existe ningún trabajo que explore los efectos de la PTNS en la musculatura del piso pélvico.

El objeto de este estudio es demostrar los cambios en la electromiografía de superficie (EMGS) de la musculatura del piso pélvico (MPP) particularmente del músculo elevador del ano y del rabdoesfínter uretral en pacientes con svH tratados con electroestimulación percutánea del nervio tibial.

Método

Pacientes y diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional, controlado, que se llevó a cabo en el Centro de Urología Avanzada CURA de Ciudad Delicias, Chihuahua, México, de enero de 2016 a diciembre de 2017, aprobado por el comité de bioética, protocolo con registro público número ISRCTN15733799. Los voluntarios firmaron consentimiento informado. Se invitaron a los voluntarios por medio de anuncios en radio, prensa y en la consulta externa.

Los criterios de inclusión fueron: adultos de ambos sexos, con evolución mínima de 6 meses del svH que no respondieran al uso de anticolinérgicos, con frecuencia urinaria de 8 o más episodios en 24 horas, cuando menos un episodio de urgencia urinaria y nocturna en 24 horas registrados en el diario vesical o en la historia clínica, que no tomaran medicamentos dos semanas previas al estudio.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con lesiones congénitas o adquiridas del SNC, dolor crónico del piso pélvico, con Qmáx en uroflujometría menor a 15cc/s, urocultivo/espermocultivo positivos, litiasis vesical, antecedente de biopsia y/o cirugía de órganos pélvicos, cáncer pélvico o radioterapia pélvica, que no desearan participar en el estudio o que no firmaran el consentimiento informado. Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante historia clínica, exploración física, uroflujometría, diario vesical, cuestionarios de OAB-q SF Parte A (*Overactive Bladder Symptom Score questionnaire*) medidas de la incomodidad de los síntomas del svH,⁽¹⁸⁾ y el PPBC *questionnaire* (*Patient Perception of Bladder Condition*) medida global reportada por el paciente de su condición vesical.⁽¹⁹⁾ Un total de 155 pacientes respondieron a la invitación, 122 fueron evaluados en la clínica y solo se incluyeron 18 voluntarios con svH idiopática que no respondieron al tratamiento médico. Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente en grupo PTNS (n=14) y grupo placebo (n=4). El procedimiento aleatorio consistió en “reclutar de manera alternada tal como fueron acudiendo hasta completar las casillas (Figura1)”. Todos los gastos de atención médica, procedimiento y estudios fueron gratuitos para los voluntarios.

Figura 1. Flujoograma de pacientes.



Técnica de electromiografía de superficie (EMGs) de MPP

Se realizó EMGs con electrodos de superficie para *biofeedback* a 3 cm del esfínter anal en los radios de 2 y 10 horas. Se usó el equipo de EMGs marca Verimed Myoexerciser II Dual (Verimed, Inc.; Coral Springs, Florida, USA). El registro del promedio de EMG (μ Volts), se hizo durante 60 segundos, en tres ocasiones, primero en reposo, después en reposo durante una sesión de PTNS activa o placebo, el tercer registro se realizó a las 72 horas sin PTNS o placebo. Los voluntarios fueron sometidos a un protocolo modificado de EMGs diseñado por Glazer,⁽²⁰⁾ de la siguiente manera: con el paciente con la vejiga previamente vacía; semisentado en posición Fowler y con las piernas ligeramente flexionadas por almohadas en la parte posterior, para evitar respuesta postural del piso pélvico,⁽²¹⁾ asegurando la ausencia del deseo de orinar. El estudio fue realizado por una técnica especializada en terapia de *Biofeedback*, sin conocer los

datos de los sujetos en la sala de urodinamia. Se evitó que los sujetos observaran el monitor de EMG durante el procedimiento.

Técnica de PTNS

Con técnica aséptica, se insertó una aguja de acupuntura de acero inoxidable, calibre 34G por 7.62 cm de longitud, en un punto 4 a 5 cm cefálico al maléolo interno del pie dominante, inmediatamente posterior al borde de la tibia, la aguja se introdujo hasta 4 o 5 cms. de profundidad.⁽²²⁾ La aguja se conectó a un estimulador neuromuscular marca EMS+2 (Stadyn, Inc; Longmont Colorado, USA) para administrar una corriente eléctrica cuadrada asimétrica de 9 V, con frecuencia de 20 Hz y una duración del pulso de 200 μ s. Se aplicó un electrodo de superficie de referencia para el polo negativo, en el borde lateral del mismo pie y se conectó al neuroestimulador. La corriente se ajustó de 1 a 9 mA hasta obtener respuesta fisiológica (flexión plantar del primer orjejo, extensión en abanico de los dedos del pie, fasciculación del bíceps sural y/o parestesias en el pie). Los pacientes del Grupo PTNS fueron sometidos a una sesión de media hora de PTNS,⁽²³⁾ cubriendo ambas piernas con una manta para evitar que los voluntarios observaran el neuroestimulador.

Técnica de PTNS placebo

Los pacientes del grupo placebo fueron sometidos a una sesión de 30 minutos de PTNS placebo que consistió en el mismo procedimiento, con dos diferencias:⁽²³⁾ 1) la punción solo se introdujo la aguja 1 a 2 mm y; 2) se encendió el neu-

roestimulador pero los cables nunca se conectaron a la aguja ni al electrodo de referencia. Se cubrieron ambas piernas con una manta para evitar que los voluntarios observaran el neuroestimulador.

Análisis Estadístico

Las medias de las variables fueron analizadas para determinar cambio significativo usando Anova de medidas repetidas y Tukey *pos hoc test*, usando el software spss 18. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De los 18 voluntarios reclutados, solo acudieron a la cita de estudio 17, grupo PTNS 14 (2 mujeres, 12 hombres), grupo placebo 3 (1 mujer, 2 hombres). La media de la edad fue de 34.23 ± 12.90 años, y media del tiempo de evolución de 19.58 ± 12.08 meses, sin diferencia estadística en entre grupos, ni entre géneros ($p > 0.05$, T-test). No hubo diferencia estadística entre los grupos en Q_{max} y puntaje del cuestionario OABq SF ($p > 0.05$, T-test) (Tabla 1). Sin embargo, los pacientes del grupo PTNS fueron más sintomáticos que los del grupo placebo en la evaluación del PPBC *questionnaire* (Patient Perception of Bladder Condition) medida global reportada por el paciente de su condición vesical ($p < 0.05$, T-test). La diferencia de las medias en el promedio de EMG del grupo PTNS pre vs trans de $0.125 \mu V$ y de pre vs 72 horas de $0.171 \mu V$ fueron significativas ($p < 0.05$, T-test) (Figura 2), mientras que en el grupo placebo la diferencia de las medias del promedio de EMG en los mismos tiempos de registro de $0.013 \pm \mu V$ y $0.006 \mu V$, respectivamente, no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$, T-test) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los voluntarios de ambos grupos.

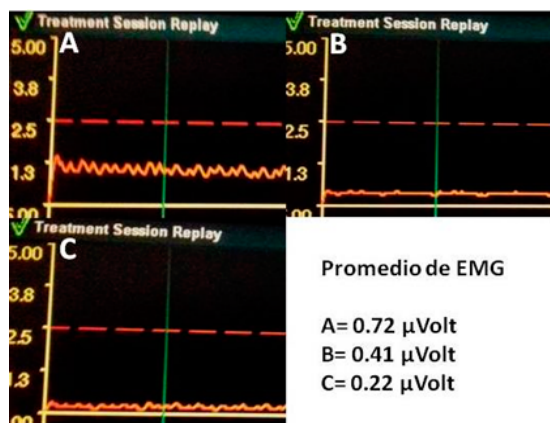
Variable	Grupo PTNS	Grupo Placebo	Sig. (p)
Edad (años)	33.78 ± 3.49	36.33 ± 14.50	0.767
Mujeres	2	1	
Hombres	12	2	
Evolución (meses)	29.78 ± 7.66	12.66 ± 5.69	0.334
Q_{max} (ml/Seg)	19.5 ± 0.78	21.56 ± 2.53	0.320
OABq SF (puntos)	44.28 ± 5.12	45.66 ± 10.72	0.911
PPBC (puntos)	3.5 ± 0.22	2.33 ± 0.33	0.042
Promedio de EMG pre (μ Volts)	0.475 ± 0.037	0.153 ± 0.020	<0.001
Promedio de EMG trans (μ Volts)	0.350 ± 0.036	0.140 ± 0.028	<0.001
Diferencia de las medias pre-trans	0.125	0.013	
Sig. pre vs trans	0.037	0.991	

Continúa

Variable	Grupo PTNS	Grupo Placebo	Sig. (p)
Promedio de EMG en reposo 72 hrs sin PTNS o Placebo (μ Volts)	0.304 \pm 0.036	0.146 \pm 0.026	0.005
Diferencia de las medias pre-72 hrs	0.171	0.006	
Sig. pre vs 72hrs	0.003	0.998	

Los valores representan la medias \pm error estándar. Análisis por Anova, Tukey pos hoc test. 95% IC. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Qmax.- Flujo máximo en la uroflujometría; EMG.- Electromiografía; OAB-q SF (Overactive Bladder Symptom Score questionnaire).- Medida de la incomodidad de los síntomas del SVH; PPBC questionnaire (Patient Perception of Bladder Condition).- Medida global reportada por el paciente de su condición vesical

Figura 2. Registro de electromiografía pre, trans y post PTNS.



Las gráficas muestran registros de EMG en diferentes tiempos: A. Previo al procedimiento de PTNS; B. Durante la electro-estimulación del nervio tibial; C. A las 72 horas del procedimiento de PTNS.

Discusión

El presente trabajo presenta tres importantes hallazgos:

1. La media del promedio de EMG de los pacientes con puntuación del PPBC igual o mayor a 3 puntos (grupo PTNS) fue más elevada, 0.475 \pm 0.037 μ Volts, que en los pacientes con puntuación del PPBC menor a 3 puntos (grupo placebo), de 0.153 \pm 0.020 μ Volts (Tabla 1). Se

sabe que existen alteraciones de la tonicidad y estabilidad de la musculatura del piso pélvico (MPP) en diversas disfunciones miccionales. Estas alteraciones han sido reportadas previamente en patologías relacionadas con el síndrome de vejiga hiperactiva, particularmente en hombres con síndrome doloroso pélvico crónico (CPPS).⁽²⁰⁾ Nuestro grupo ha demostrado que los pacientes con CPPS tienen hipertonia e inestabilidad de MPP, encontrando que en voluntarios sanos, la media del promedio de EMGs es de 0.078 \pm 0.076 μ Volts comparado con los enfermos que es de 0.424 \pm 0.238 μ Volts.⁽²⁴⁾ También se ha reportado incremento de la actividad de MPP en mujeres con incontinencia urinaria.^(21,25) Gad *et al.*,⁽¹⁷⁾ han demostrado que la marcha y la micción están integradas neurofisiológica y conductualmente, y que dicha integración esta modulada por las aferencias de los nervios tibial y pudiendo, lo que explica en parte los hallazgos descritos antes.

2. La media del promedio de EMG de los pacientes del grupo activo disminuyó como efecto inmediato de la electroestimulación del nervio tibial en 0.125 μ Volts y a las 72 horas después de la estimulación en 0.171 μ Volts, comparado con el grupo placebo en que disminuyó en 0.013 μ Volts y 0.006 μ Volts, respectivamente (Tabla 1). Kabay *et al.*,⁽²⁶⁾ han demostrado el

efecto agudo de la PTNS en el SVH por medio de urodinamia, encontrando incremento del primer deseo miccional desde 145.2 ± 41.1 ml, antes del procedimiento, hasta 244.7 ± 51.7 ml durante la neuromodulación del nervio tibial. También describen incremento de la capacidad cistométrica máxima desde 204.8 ± 40.5 ml antes del procedimiento, hasta 301.2 ± 51.5 ml durante la PTNS. Además de lo previamente descrito por Gad *et al.*,⁽¹⁷⁾ en relación a la integración neurofisiológica de la marcha y la micción, se ha descrito que los segmentos medulares que reciben aferentes de los órganos pélvicos también recibe aferentes somáticas del nervio tibial que se comunican por medio de interneuronas espinales y supraespinales.^(27,28) Las aferencias del nervio tibial hacen sinapsis con interneuronas inhibitorias encefalinérgicas que a su vez se comunican con otras interneuronas medulares y supraespinales en el núcleo de Barrington y la sustancia gris periacueductal (receptores metabotrópicos de glutamato),⁽²⁹⁾ con convergencias de señales visceromotoras en el hipotálamo.⁽²⁸⁾ Las características fenotípicas únicas de las motoneuronas del rabdoesfínter localizadas en el núcleo de Onuf y las motoneuronas del músculo elevador del ano localizadas difusamente en el asta anterior de la médula sacra, se proveen solas con localizaciones y fenotipos de neuronas aferentes primarias que llevan información sensorial desde estos músculos, existiendo vías espinales y supraespinales mediadoras de los impulsos a las neuronas motoras.⁽³⁰⁾ Lo anterior puede explicar el efecto “relajante” de la PTNS sobre la MPP, probablemente por inhibición inmediata del núcleo somático de Onuf y de las neuronas motoras el asta anterior de la medula sacra, como ha sido demostrado también con la inhibición funcional del núcleo parasimpático sacro.^(26–28)

3. El efecto de la PTNS permaneció hasta 72 horas después de la neuroestimulación. La neuromodulación ha sido definida por Abejón y Reig como una propiedad del sistema nervioso para regular o modificar los impulsos eléctricos que fluyen a través del tejido nervioso, excitándolos o inhibiéndolos.⁽³¹⁾ El mecanismo de acción de la neuromodulación no ha sido entendido del todo, sin embargo su acción ha sido ubicada en las diferentes vías ascendentes y/o descendentes del sistema nervioso central,^(11–14) afecta especialmente las áreas de actividad de aprendizaje,⁽¹⁴⁾ y el efecto crónico de la neuromodulación puede resultar en plasticidad del sistema nervioso central,⁽³²⁾ con efectos clínicos aun después de la desactivación de la neuromodulación.^(15,16) El trabajo de Finazzi-Agro *et al.*, que demuestra cambio en las amplitudes de las ondas P100 y P80 de los potenciales evocados somatosensoriales, registrados hasta 24 horas después de la PTNS,⁽³²⁾ apoya la hipótesis de que los generadores de estas ondas pueden estar ubicados en el cuerpo calloso o en la corteza somatosensorial.^(16,32) que integrarían los centros donde se lleva a cabo la neuroplasticidad, además de otros que no se conocen. Lo anterior puede explicar la permanencia del efecto de la PTNS hasta 72 horas después de la neuroestimulación, como un efecto de neuroplasticidad causada por la estimulación que reorganiza la red cortical a través de la vía somato-sensorial.^(29–32)

Conclusiones

La neuroestimulación del nervio tibial tiene efecto inmediato en la musculatura del piso pélvico demostrado por electromiografía de superficie, dicho efecto permanece a 72 horas

después de suspender la estimulación. El efecto descrito probablemente se deba a neuroplasticidad causada por la neuroestimulación del nervio tibial en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Limitaciones del estudio

La principal limitante de nuestro estudio es el presupuesto de fuente privada con que se contó para la investigación. Se requieren estudios controlados con un número mayor de casos para confirmar nuestros hallazgos, así como estudios de ciencias básicas que exploren las vías aferentes específicas donde actúa la neuroestimulación del nervio tibial y sus respectivos neurotransmisores.

Fuente de Financiamiento

La presente investigación se realizó con fondos proporcionados por Litomovil del Norte S.A. de C.V./ Centro de Urología Avanzada CURA, con registro RENIECYT 2015/20787.

Agradecimientos

Por su amable colaboración a la técnica Cinthia Edith López Evens, quien adiestró a los pacientes para completar los cuestionarios, realizó la neuromodulación por electro-estimulación percutánea del nervio tibial, la electromiografía de superficie del piso pélvico y el registro de los datos.

Conflicto de Interés

Los autores de este estudio declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

1. **Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al.** The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37–49. [accessed 11 Jul 2019] Available from: [https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(02\)02243-4/abstract](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(02)02243-4/abstract)
2. **de Urodinámica GE, Sinug D.** Consenso sobre terminología y conceptos de la función del tracto urinario inferior. *Actas Urol Esp*. 2005;29(1):16–30. [accessed 3 Sep 2019] Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-292-articulo-consenso-sobre-terminologia-conceptos-funcion-S0210480605731946>
3. **Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al.** An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010;21(1):5–26. doi: <https://doi.org/10.1007/s00192-009-0976-9>
4. **Coyne KS, Wein A, Nicholson S, Kvasz M, Chen C-I, Milsom I.** Economic burden of urgency urinary incontinence in the United States: a systematic review. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(2):130–40. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.2.130>

5. Prieto L, Castro D, Esteban M, Salinas J, Jimenez M, Mora A. [Descriptive epidemiological study of the diagnosis of detrusor overactivity in urodynamic units in Spain]. *Actas Urol Esp.* 2012;36(1):21–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2011.06.015>
6. García-Sánchez D, Gutiérrez-González A, Pérez-Ortega R, Gastelum-Félix LA, Reyes-Gutiérrez MÁ. Frecuencia de la vejiga hiperactiva en médicos generales. *Rev Mex Urol.* 2014;74(2):84–7. [accessed 3 Sep 2019] Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-articulo-frecuencia-vejiga-hiperactiva-medicos-generales-S2007408515300173>
7. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA, Thompson CL, Dmochowski R, Bavendam T, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(3):230–7. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.22295>
8. Apostolidis A, Averbek MA, Sahai A, Rahnama'i MS, Anding R, Robinson D, et al. Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB) syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think tank (ICI-RS 2015). *Neurourol Urodyn.* 2017;36(4):882–93. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.23170>
9. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP, American Urological Association, Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol.* 2015;193(5):1572–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.087>
10. Wibisono E, Rahardjo HE. Effectiveness of Short Term Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Non-neurogenic Overactive Bladder Syndrome in Adults: A Meta-analysis. *Acta Med Indones.* 2015;47(3):188–200.
11. Chang CJ, Huang ST, Hsu K, Lin A, Stoller ML, Lue TF. Electroacupuncture decreases c-fos expression in the spinal cord induced by noxious stimulation of the rat bladder. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2274–9. doi: <https://doi.org/10.1097/00005392-199812010-00099>
12. Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(6):466–74. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.20549>
13. Mally AD, Matsuta Y, Zhang F, Shen B, Wang J, Roppolo JR, et al. Role of opioid and metabotropic glutamate 5 receptors in pudendal inhibition of bladder overactivity in cats. *J Urol.* 2013;189(4):1574–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.095>
14. Engineer CT, Hays SA, Kilgard MP. Vagus nerve stimulation as a potential adjuvant to behavioral therapy for autism and other neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord.* 2017;9:20. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9203-z>
15. Amend B, Matzel KE, Abrams P, de Groat WC, Sievert K-D. How does neuromodulation work. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(5):762–5. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.21096>
16. Braun PM, Baezner H, Seif C, Boehler G, Bross S, Eschenfelder CC, et al. Alterations of cortical electrical activity in patients with sacral neuromodulator. *Eur Urol.* 2002;41(5):562–6; discussion 566–567. doi: [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00029-5](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00029-5)

17. **Gad PN, Roy RR, Zhong H, Gerasimenko YP, Taccola G, Edgerton VR.** Neuromodulation of the neural circuits controlling the lower urinary tract. *Exp Neurol.* 2016;285(Pt B):182–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.034>
18. **Coyne KS, Thompson CL, Lai J-S, Sexton CC.** An overactive bladder symptom and health-related quality of life short-form: validation of the OAB-q SF. *Neurourol Urodyn.* 2015;34(3):255–63. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.22559>
19. **Coyne KS, Matza LS, Kopp Z, Abrams P.** The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2006;49(6):1079–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.01.007>
20. **Hetrick DC, Glazer H, Liu Y-W, Turner JA, Frest M, Berger RE.** Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(1):46–9. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.20162>
21. **Smith MD, Coppieters MW, Hodges PW.** Postural response of the pelvic floor and abdominal muscles in women with and without incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(3):377–85. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.20336>
22. **van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BLH.** The use of electrical devices for the treatment of bladder dysfunction: a review of methods. *J Urol.* 2004;172(3):846–51. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000134418.21959.98>
23. **Peters K, Carrico D, Burks F.** Validation of a sham for percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS). *Neurourol Urodyn.* 2009;28(1):58–61. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.20585>
24. **Martínez CP, Díaz IBV.** Skin surface electromyography in chronic prostatitis Type III/Chronic Pelvic Pain Syndrome. A Case Control Study. *The Journal of Urology.* 2009; [accessed 3 Sep 2019] Available from: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/S0022-5347%2809%2960345-1>
25. **Smith MD, Coppieters MW, Hodges PW.** Is balance different in women with and without stress urinary incontinence? *Neurourol Urodyn.* 2008;27(1):71–8. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.20476>
26. **Kabay SC, Kabay S, Yucel M, Ozden H.** Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(1):62–7. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.20593>
27. **De Groat WC, Ryall RW.** Recurrent inhibition in sacral parasympathetic pathways to the bladder. *J Physiol (Lond).* 1968;196(3):579–91. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1968.sp008524>
28. **Tai C, Chen M, Shen B, Wang J, Roppolo JR, de Groat WC.** Irritation Induced Bladder Overactivity Is Suppressed by Tibial Nerve Stimulation in Cats. *J Urol.* 2011;186(1):326–30. [accessed 3 Sep 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138204/>
29. **Matsuta Y, Mally AD, Zhang F, Shen B, Wang J, Roppolo JR, et al.** Contribution of opioid and metabotropic glutamate receptor mechanisms to inhibition of bladder overactivity by tibial nerve stimulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305(2):R126–133. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00572.2012>

30. **Thor KB, de Groat WC.** Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(2):R416-438. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00111.2010>
31. **Abejón D, Reig E.** Is pulsed radiofrequency a neuromodulation technique? *Neuromodulation.* 2003;6(1):1-3. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1403.2003.03009.x>
32. **Finazzi-Agrò E, Rocchi C, Pachatz C, Petta F, Spera E, Mori F, et al.** Percutaneous tibial nerve stimulation produces effects on brain activity: study on the modifications of the long latency somatosensory evoked potentials. *Neurol Urodyn.* 2009;28(4):320-4. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.20651>