



Efectividad de los tratamientos no farmacológicos para el manejo de los síntomas urinarios del tracto bajo en pacientes con esclerosis múltiple: revisión sistemática de la literatura

Dr. Jorge Enrique Rivera Villamil

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Bogotá, D.C, Colombia
Diciembre 2023

Efectividad de los tratamientos no farmacológicos para el manejo de los síntomas urinarios del tracto bajo en pacientes con esclerosis múltiple: revisión sistemática de la literatura

Dr. Jorge Enrique Rivera Villamil

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Urología

Director: Dr. Wilfredo Donoso Donoso
Co-Director: Dr. David Andrés Castañeda Millán
Asistente metodológico: Dr. Juan Pablo Álzate Granados

Línea de Investigación:
Urología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Bogotá, D.C, Colombia
Diciembre 2023

(Dedicatoria)

*A mi familia y a Leo por apoyarme incondicionalmente desde siempre. Ma,
lo logramos una vez mas, este logro es tan tuyo como mío.*

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).



Jorge Enrique Rivera Villamil

Fecha: diciembre 2023

Resumen

Efectividad de los tratamientos no farmacológicos para el manejo de los síntomas urinarios del tracto bajo en pacientes con esclerosis múltiple: revisión sistemática de la literatura

La prevalencia de síntomas urinarios del tracto bajo en pacientes con esclerosis múltiple varía en la literatura entre 32-96%. Se ha mostrado un efecto negativo sobre la calidad de vida, además de su asociación a complicaciones como la enfermedad renal crónica, las infecciones urinarias a repetición y la enfermedad litiásica. En la actualidad hay pocas opciones terapéuticas farmacológicas como los anticolinérgicos, los beta-3 agonistas y terapias intravesicales como la inyección de toxina botulínica intravesical. Sin embargo, estas terapias no son inocuas y pueden estar asociadas a efectos adversos, baja efectividad o disminución de su efectividad con el tiempo. Es por esto que es importante evaluar la efectividad de terapias no farmacológicas disponibles con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes y encontrar alternativas o adyuvantes a la terapia farmacológica.

Nuestro objetivo fue determinar cuál es la efectividad de las terapias no farmacológicas para el manejo de los síntomas urinarios del tracto bajo en pacientes con esclerosis múltiple, con base a una revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con las guías PRISMA para la publicación de metaanálisis y revisiones sistemáticas, previo registro del protocolo en la base de datos PROSPERO. Se usaron las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, biblioteca Cochrane y Clinicaltrial.gov con términos asociados a esclerosis múltiple y terapias no farmacológicas como terapia de piso pélvico, neuromodulación sacra, neuromodulación tibial, y estimulación magnética transcraneal.

De los 2490 estudios encontrados en la búsqueda se seleccionaron 18 estudios para revisión completa, 11 de ellos ensayos clínicos aleatorizados y 7 ensayos clínicos controlados no aleatorizados. A pesar de la heterogeneidad de los estudios, la neuroestimulación tibial posterior y la terapia de piso pélvico, especialmente con electroestimulación, mejoraron los síntomas de hiperactividad vesical, la incontinencia de urgencia, la fuerza del piso pélvico y se vieron traducidos en mejor calidad de vida

En conclusión, las terapias no farmacológicas emergentes como la terapia de piso pélvico y la neuroestimulación tibial posterior son alternativas efectivas para el manejo de los síntomas urinarios del tracto bajo en pacientes con EM.

Palabras claves: Síntomas urinarios, esclerosis múltiple, incontinencia urinaria, ejercicio de piso pélvico, neuromodulación sacra, estimulación magnética transcranial, neuroestimulación tibial.

Abstract

Effectiveness of non-pharmacological therapies for treatment of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: systemic review of the literature

Lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis have a prevalence reported in literature between 32-96%. Their negative impact on quality of life and its association with various complications such as renal kidney disease, urinary tract infections and stone disease have been documented. Nowadays, there is a few pharmacological therapies such as anticholinergics, beta-3 receptor agonists and intravesical injection of botulinum toxin. However, these therapies are not free of adverse effects, low or diminished effectiveness with repeat usage. Therefore, it is important to evaluate the effectiveness of non-pharmacological therapies available to improve quality of life in these patients and be able to offer alternatives or adjuncts to pharmacological therapies.

The objective of our study was to determine the effectiveness of non-pharmacological therapies for the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis, based on a systematic review of literature.

We performed a review of the literature based on the PRISMA guidelines for the publication of systemic reviews and metaanalyses after publishing of the protocol on the PROSPERO data base. The data bases consulted were MEDLINE, EMBASE, Cochrane library and Clinicaltrial.gov, using terms related to multiple sclerosis and non-pharmacological therapies such as: pelvic floor muscle training, sacral neuromodulation, tibial nerve neuromodulation and transcranial magnetic stimulation.

From the 2490 studies retrieved, 18 were selected for complete review; 11 of these were randomized controlled trials and 7 were non-randomized controlled trials. Despite heterogeneity of the studies, posterior nerve neurostimulation and pelvic floor training with electrical stimulation improve bladder hyperactivity, urge urinary incontinence, pelvic floor strength and quality of life.

In conclusion, emerging non-pharmacological therapies such as pelvic floor training and posterior nerve neurostimulation are effective alternatives for treatment of urinary tract symptoms in patients with multiples sclerosis.

Keywords: Lower urinary tract symptoms, multiple sclerosis, urinary incontinence, pelvic floor exercises, sacral neuromodulation, transcranial magnetic stimulation, tibial neuromodulation.

Contenido

	Pag.
1. Introducción	8
2. Metodología	12
2.1 Criterios de inclusión	13
2.2 Criterios de exclusión	13
2.3 Extracción de la información	13
2.4 Evaluación del riesgo de sesgos	13
3. Resultados	14
3.1 Terapia de piso pélvico	14
3.2 Neuroestimulación tibial posterior	18
3.3 Otras terapias	21
3.4 Evaluación de sesgos	22
3.5 Metaanálisis	31
4. Discusión	31
5. Conclusión	38
A. Anexo 1: Estrategia de búsqueda	39
Anexo 2: Extracción de datos	40
Bibliografía	47

1. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una patología inflamatoria que afecta el sistema nervioso central y genera pérdida de la mielina axonal desde las etapas tempranas; esta causa múltiples alteraciones neurológicas y psicológicas, con efectos negativos sobre la calidad de vida (1). Con una prevalencia de 50 – 300 personas por 100000 habitantes, se estima que 2-3 millones de personas viven con EM, con mayor incidencia en poblaciones más alejadas de la línea Ecuatorial (2). Esta patología es más común en mujeres, con una relación mujer/hombre que ha venido aumentando en los últimos años y una edad de presentación en la adultez temprana (2).

La prevalencia de síntomas urinarios del tracto bajo (SUTB) en pacientes con EM varía en la literatura con rangos reportados entre 32-96% de los pacientes, los cuales aparecen a los 6 años del momento del diagnóstico en promedio (3). Una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2020 por Al Dandan et al. incluyó 12 estudios observacionales a nivel mundial con un total de 2507 pacientes encontró una prevalencia combinada del 68% (4). De hecho, algunos estudios han mostrado que entre un 3-10% de personas con EM pueden tener síntomas urológicos como síntoma inicial de la enfermedad (5). Los síntomas de vejiga hiperactiva como frecuencia y urgencia urinaria, son los más comúnmente reportados en EM; estos tienen una prevalencia de 37-99%, lo cual se ha visto asociado a hiperactividad del detrusor durante la fase de llenado (3). Entre un 36-72% de pacientes con estos síntomas presentan además incontinencia de urgencia. Los síntomas de vaciamiento también son frecuentes con un rango de prevalencia entre 34-79%; estos incluyen la vacilación, chorro intermitente o sensación de vaciamiento incompleto (3). En cuanto al perfil urodinámico, el más común es el de la hiperactividad del detrusor con una prevalencia promedio del 65%, seguido del detrusor hipococontractil en 25% y alteraciones de la acomodación vesical entre un 2-10% de casos; estos perfiles pueden ocurrir individualmente o en combinación (6). La variabilidad de síntomas urinarios en EM está asociada a la localización de las lesiones en cada paciente, así como la duración, el fenotipo de EM y el grado de discapacidad/disfunción neurológica (5). Una indicación de un tratamiento subóptimo es la incidencia de infecciones del tracto urinario (ITUs), las cuales son responsables del 30-50% de hospitalizaciones en estos pacientes (5). Por otro lado, el compromiso del tracto urinario superior es poco frecuente en EM en comparación con pacientes con lesión medular, pero se puede identificar al momento del estudio

de los síntomas urinarios hasta en 25% de los pacientes; dentro de estos se encuentra la pielonefritis, la hidronefrosis, el reflujo vesicoureteral y la nefrolitiasis (5).

El tratamiento de los síntomas urinarios debe ser guiado por la clínica del paciente. Intervenciones como evitar posponer la micción y modificaciones dietarias, restricción en la ingesta nocturna de líquidos y bebidas cafeinadas son esenciales y se deben adoptar previo al inicio de la terapia farmacológica (7). Dentro de las terapias farmacológicas, clásicamente los anticolinérgicos son los medicamentos de elección en pacientes con alteraciones y síntomas de almacenamiento (6); en la población con EM la evidencia clínica es limitada, pero estudios han mostrado su efecto positivo sobre la calidad de vida y el control de los síntomas de almacenamiento (8). Estos medicamentos bloquean la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos en la musculatura vesical, reduciendo la frecuencia e intensidad de contracciones involuntarias del detrusor y alterando la sensibilidad del urotelio (9). Sin embargo, el uso de estos medicamentos no es inocuo y puede estar asociado a un aumento en el residuo post-miccional, lo cual puede requerir el inicio o el aumento en la frecuencia de cateterismos intermitentes (8). Además, la capacidad de estas moléculas de penetrar la barrera hematoencefálica permite su acción central sobre los receptores muscarínicos del cerebro, potencialmente interfiriendo con la función cognitiva (10). A pesar de ser un tema poco estudiado, varios estudios han mostrado un efecto negativo del uso de anticolinérgicos sobre la cognición de pacientes con esclerosis múltiple (10, 11). Una revisión de Cochrane publicada en 2009 sobre el efecto de los anticolinérgicos en pacientes con EM documentó una alta incidencia de efectos adversos como boca seca y estreñimiento, que se asociaron a una alta tasa de suspensión del medicamento (12). Sin embargo, desde la última década la disponibilidad del beta-3-agonista mirabegron se ha postulado como una opción de tratamiento en pacientes con contraindicación para usar antimuscarínicos o poca tolerancia a sus efectos adversos (7). Estos medicamentos actúan mediante la estimulación del sistema nervioso simpático a través de la activación del receptor adrenérgico B3, lo que genera una relajación del detrusor de la vejiga (13). A pesar de su mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, la evidencia de su efectividad en pacientes con EM es escasa y en algunos estudios no ha logrado mostrar mejoría en los parámetros urodinámicos (14).

Así mismo, la inyección intravesical de toxina botulínica es una alternativa en pacientes con síntomas refractarios al manejo convencional (4). En la actualidad el uso de la toxina botulínica tipo A es la única avalada para el manejo refractario de síntomas urinarios del tracto bajo en EM. Este medicamento inhibe la liberación de neurotransmisores de terminales nerviosos parasimpáticos en la musculatura lisa de la vejiga, pero además también parece inhibir la liberación de neurotransmisores relacionados con vías aferentes de señalización en la mucosa vesical (15, 16). Estas alteraciones bioquímicas resultan en una reducción de la incontinencia urinaria, mejora los parámetros urodinámicos y la calidad de vida en estos pacientes (15, 17). Sin embargo, se conoce que el efecto de una única inyección de toxina es finito, por lo que se debe repetir su administración para mantener una respuesta terapéutica adecuada (18). A pesar de esto, hay estudios que sugieren que su uso repetido está asociado a una disminución en su efectividad y una necesidad de inyecciones más frecuentes, especialmente después de la cuarta aplicación (18, 19). Así mismo, esta terapia no es libre de efectos adversos; la hematuria, la retención urinaria, hemorragia vesical y epididimitis están dentro de las complicaciones reportadas en la literatura (20). Otro factor a considerar al momento de iniciar cualquier manejo farmacológico en EM es la interacción medicamentosa con fármacos que estén recibiendo para el manejo de su enfermedad de base o comorbilidades asociadas como la depresión, la espasticidad, entre otros. Reportes del 15-65% de pacientes con EM reciben 5 o más medicamentos, lo que aumenta la fatiga, las alteraciones cognitivas y disminuye la calidad de vida (21).

Por otro lado, varias terapias no farmacológicas se han estudiado en los últimos años buscando una mayor tolerabilidad y un efecto que se mantenga a largo plazo, sin sacrificar su efectividad. La terapia de piso pélvico (TPP) ha mostrado utilidad en el control de algunos síntomas de vejiga hiperactiva e incontinencia de urgencia, pero para que su efectividad sea mayor las redes neurológicas de la musculatura pélvica deben ser funcionales (22). Estudios de casos y controles han mostrado diferencias en la fuerza, el funcionamiento y soporte estructural entre pacientes con incontinencia y sin incontinencia, con mayor grosor y fuerza muscular en los pacientes continentales (23 – 25). Estudios han reportado tasas de efectividad del 57 – 70% en la población general, y aunque escasa, hay literatura que sugiere que la TPP mejora los SUTB en pacientes neurológicos (26, 27).

A parte de la TPP, el desarrollo de terapias electromagnéticas ha progresado rápidamente en los últimos años. La neuromodulación sacra (NMS), por ejemplo, está dentro de las terapias de tercera línea avaladas para el manejo de vejiga hiperactiva idiopática; esta consiste en la estimulación directa de los nervios eferentes y aferentes entre la musculatura pélvica y la vejiga con interneuronas espinales que trasladan las señales al sistema nervioso central. Al modificar los estímulos aferentes sacros se modulan los reflejos espinales y la señal que se envía al área de control del sistema urinario en el cerebro (28). Inicialmente se había considerado que esta terapia se podría aplicar únicamente en pacientes con un sistema neurológico intacto, pero estudios recientes han mostrado resultados prometedores con mejoría de los síntomas de almacenamiento y en los volúmenes miccionales que permiten disminución de la frecuencia de cateterismos intermitentes (29, 30). Sin embargo, una contraindicación relativa en pacientes con EM ha sido la incompatibilidad entre los neuromoduladores y los resonadores, lo que limita su implantación en pacientes que requieren imágenes seriadas del sistema nervioso central (31). Esta limitación se está superando en la actualidad con el diseño de neuromoduladores compatibles con resonadores de hasta 3T, manteniendo buenos resultados clínicos en pacientes con EM (31).

Otro tipo de neuromodulación estudiada en el tratamiento de los síntomas urinarios del tracto bajo es la estimulación percutánea del nervio tibial (EENTP), el cual ha mostrado resultados prometedores en pacientes con SUTB de origen neurológico y no neurológico (32). Si bien no se ha elucidado completamente su mecanismo de acción, se cree que la estimulación del nervio tibial (fibras de L4-S3) inhibe la actividad vesical al despolarizar las fibras somáticas sacras y lumbares aferentes. Estas fibras despolarizadas a su vez inhiben las neuronas motoras pregangliónicas que inervan la vejiga (33). De hecho, una revisión sistemática publicada en 2022 mostró mejoría en varios parámetros como el residuo postmiccional (RPM), la frecuencia urinaria nocturna y el número de eventos de incontinencia con una tasa de respuesta del 66% en pacientes con esclerosis múltiple (34).

Por otro lado, la estimulación magnética transcraneal (EMTC) es otra alternativa terapéutica en estudio para el manejo de los SUTB en pacientes con EM. La estimulación repetida sobre las áreas corticales que corresponden a la región pélvica tiene el potencial de modular la excitabilidad cortical, induciendo cambios neuroplásticos que mejoran la contractilidad del detrusor y la

relajación del esfínter urinario (29). En la actualidad hay varios estudios que han explorado el rol de esta terapia en el manejo de otros síntomas como la espasticidad, mientras que la evaluación de su efecto de los SUTB es escasa (29).

En cuanto a los síntomas de vaciamiento, los cateterismos intermitentes limpios son el estándar de oro en pacientes con RPM elevado o retención urinaria; el uso de sondas permanentes está indicado en pacientes con limitaciones motoras que impidan la cateterización propia o la no disponibilidad de un cuidador entrenado (5). Los alfa-bloqueadores han sido sugeridos como una terapia menos invasiva, pero hay poca evidencia de calidad disponible (35).

Además del RPM, la frecuencia urinaria, la frecuencia de eventos de incontinencia y los parámetros urodinámicos, la evaluación de la calidad de vida asociada a los SUTB es esencial para evaluar el efecto de la terapia. En los últimos años ha habido una proliferación exagerada en el número de cuestionarios disponibles, los cuales han sido validados en la población con EM y son recomendados por las guías de neurourología de las Asociación Europea de Urología (36).

2. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con las guías PRISMA para la publicación de metaanálisis y revisiones sistemáticas, previo registro del protocolo en la base de datos PROSPERO. La búsqueda de la literatura se hizo a través de las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, biblioteca Cochrane y Clinicaltrial.gov usando los términos asociados a EM y terapias no farmacológicas como TPP, NMS, EENTP, y EMTC. Se incluyeron ensayos clínicos (aleatorizados o no aleatorizados) publicados hasta febrero de 2023 que evaluaron la efectividad de terapias no farmacológicas en pacientes con EM. Se incluyeron estudios que evaluaron la efectividad de las terapias, tanto subjetivamente a través de cuestionarios validados, como objetivamente a través de parámetros urodinámicos y ecográficos. Se incluyeron estudios que compararon la efectividad de las terapias no farmacológicas entre ellas, con placebo o con terapias farmacológicas usadas en la actualidad (anticolinérgicos, la inyección de toxina botulínica y los beta-3 agonistas). La revisión de la literatura, la selección de artículos, la evaluación de la calidad de los estudios y la extracción de los datos se realizó independientemente por dos autores.

Un autor se encargó de hacer la selección primaria de los artículos incluidos y estos fueron revisados en conjunto con el segundo autor.

2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos, tanto aleatorizados como no aleatorizados en cualquier idioma, de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple de acuerdo con los criterios de McDonald considerando síntomas clínicos, características neurológicas y criterios imagenológicos; se incluyeron todas las variantes fenotípicas de la enfermedad, pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, sin límite de edad.

2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron cartas al editor, estudios de casos y controles, reportes de caso o de corte transversal. También se excluyeron estudios de los cuales no se pudo obtener el texto completo.

2.3 Extracción de la información

De los estudios seleccionados se extrajeron varios datos: el número de participantes, el número de participantes femeninos o masculinos, los datos del primer autor, el año y lugar de publicación, sus criterios de inclusión y exclusión. De la información relacionada con los síntomas urinarios, se evaluó la frecuencia urinaria, urgencia, nocturia, número de episodios de incontinencia, cuestionarios de síntomas, escalas calidad de vida y parámetros de fuerza del piso pélvico. Así mismo, se extrajo información de parámetros urodinámicos como el RPM, la capacidad cistométrica máxima, presión máxima del detrusor, *compliance* vesical, siempre que fueran reportados.

2.4 Evaluación del riesgo de sesgos

Una vez extraídos los datos de los estudios seleccionados y revisados por los 2 investigadores principales, la herramienta para evaluación crítica de estudios de JBI actualizada en 2023 y disponible en *jbi.global* se usó para evaluar la calidad de los estudios, de acuerdo con el tipo de estudio.

3. Resultados

Previo al inicio de la búsqueda, la revisión sistemática se registro en la base de datos **PROSPERO** del **National Institute for Health and Care Research** con identificación **CRD42023456565**. Se hizo una búsqueda de la literatura de ensayo clínicos en las bases de datos *MEDLINE*, *EMBASE*, *biblioteca Cochrane* y *Clinicaltrial.gov* usando la estrategia descrita en el Anexo 1.

La búsqueda arrojó 2490 estudios, cuyos resúmenes fueron revisados por dos de los investigadores, obteniendo un total de 37 estudios preseleccionados. Estos manuscritos se revisaron en su totalidad, de los cuales se seleccionaron 18 estudios que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. De estos estudios 11 fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y 7 fueron ensayos clínicos cuasi experimentales sin grupo control establecido, de los cuales se hizo la extracción de datos para la revisión. El resumen de la búsqueda se puede observar en el diagrama PRISMA (Figura 1), el resumen de datos en la Tabla 1 y la extracción de datos en el anexo 2.

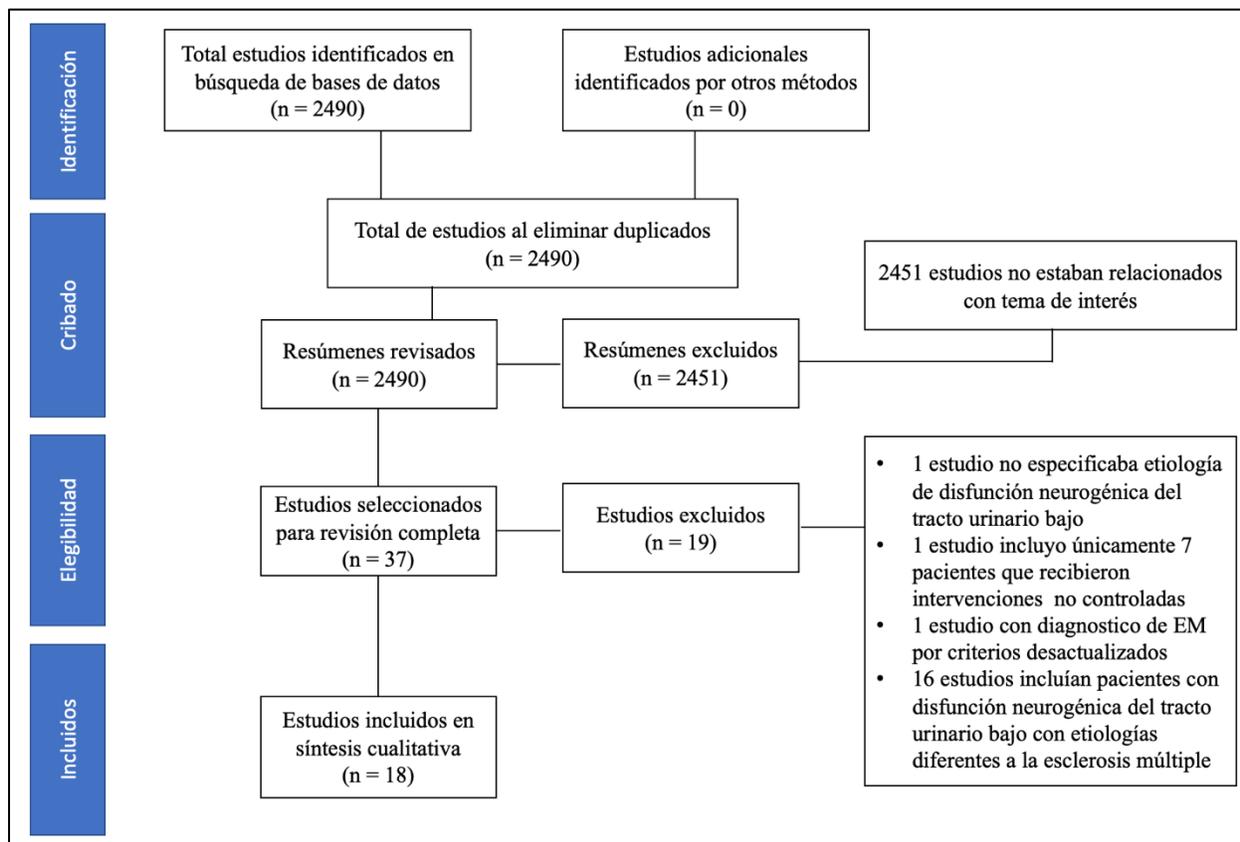
3.1 Terapia de piso pélvico

Ninguno de los estudios encontrados en la búsqueda comparó la efectividad de la TPP con el manejo farmacológico; sin embargo, varios estudios compararon las diferentes modalidades de TPP, así como su efectividad en comparación con otras terapias emergentes como la EENTP.

El estudio de Lucio et al 2010 fue un ECA que evaluó el rol de los ejercicios del piso pélvico para el manejo de los SUTB e incontinencia, en comparación con la inserción de un perineómetro vaginal sin ningún tipo de contracción o esquema de ejercicios (37). Tanto el uso de protectores como el pad-test 24h y la nocturia fueron menores en el grupo que inició el programa de ejercicios (-83g vs +5g, $p=0.0001$; 1.46 vs -0.14, $p=0.0159$; 1.92 vs -0.08, $p<0.0001$). Así mismo, se documentó una mejoría estadísticamente significativa en todos los dominios de evaluación de fuerza del piso pélvico PERFECT. Sin embargo, estos cambios no se vieron reflejados en diferencias en parámetros urodinámicos. Otro estudio de Lucio et al 2011 también comparó un programa TPP con la inserción de un perineómetro vaginal sin ningún tipo de contracción o esquema de ejercicios (38). Los resultados mostraron una mejoría, tanto en la calidad de vida

evaluado por el cuestionario Qualiveen ($p=0.0443$) como en el dominio de síntomas urinarios, favoreciendo el programa de ejercicios (0.9 vs $+ 0.55$ $p=0.0001$). Por otro lado, la intervención mejoró los resultados en el cuestionario OAB-V8 para la evaluación de incontinencia urinaria (-20 vs $+1$ $p<0.0001$).

Figura 1. Diagrama PRISMA



En cuanto al rol de la fisioterapeuta en la realización de LAS TPP, Pérez et al 2020 evaluaron el control de los SUTB y la calidad de vida de un régimen de ejercicios del piso pélvico, con o sin asistencia de una fisioterapeuta (39). Los resultados de este ECA mostraron una mejoría en el número de escapes documentados en 24 horas en ambos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos (3.6 ± 2.7 vs 1.6 ± 2.7 , $p=0.001$; 3.3 ± 1.7 vs 0.7 ± 1.0 , $p=0.001$; comparación intergrupos $p=0.210$). De igual forma la evaluación de los síntomas urinarios por la escala OABQ-SF mostró los mismos resultados, con mejoría en ambos grupos (cambio de -11.1 ± 13.2 , $p=0.003$; cambio de -16.6 ± 7.9 , $p=0.001$; comparación intergrupos

p=0.295). En cuanto a la severidad de la incontinencia, el estudio mostró una mayor mejoría en el grupo de ejercicios con acompañamiento, aunque los dos mostraron mejoría en relación al patrón miccional previo al estudio (cambió -3.0 ± 2.9 , $p=0.001$; cambio -4.6 ± 2.2 , $p=0.001$; comparación intergrupos $p=0.032$). Tanto el ICIQ-SF como el OABQ-SF en sus dominios de calidad de vida mostraron una mejoría en ambos grupos, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

El estudio de Ferreira et al 2016 evaluó el efecto de la adición de EE perineal a un régimen de TPP (40). El cuestionario OAB-V8 mostró mejoría en los dos grupos con una diferencia estadísticamente significativa que favoreció al grupo con EE (-13 vs -22 , $p=0.039$). Así mismo, ambos grupos presentaron mejoría en la fuerza de la musculatura del piso pélvico, con una diferencia estadísticamente significativa en todos los dominios que favoreció el grupo de intervención (Poder 0.09 vs 0.49 ; Endurance 0.08 vs 2.08 ; Contracciones lentas 0.25 vs 2.5 ; Contracciones rápidas 0.25 vs 1 ; $p<0.001$). En cuanto a la calidad de vida, ambos grupos mostraron mejoría en el puntaje global y los dominios de incontinencia, temor y restricciones del Qualiveen, encontrando una diferencia estadísticamente significativa únicamente en este último ($p=0.031$). Así mismo, el estudio de Silva et al 2019 comparó la TPP con TPP + EE intravaginal por 6 meses (41). En cuanto a la sintomatología urinaria evaluada por el cuestionario OAB, ambos grupos presentaron una mejoría estadísticamente significativa; sin embargo, esta fue mayor para el grupo con EE (22.0 ± 10.0 vs 9.0 ± 18.0 , $p=0.008$; 24.0 ± 8.5 vs 0.5 ± 5.0 , $p=0.001$; diferencia intergrupar $p=0.014$). La fuerza del piso pélvico se evaluó mediante la escala PERFECT sin encontrar cambios en ninguno de los dos grupos respecto a poder, resistencia o capacidad de repeticiones, mientras que hubo una mejoría en contracciones rápidas en el grupo de EE. El estudio también evaluó el efecto de los síntomas urinarios sobre la calidad de vida con la escala Qualiveen; en cuanto al dominio de incontinencia, ambos grupos tuvieron una mejoría, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos (0.7 ± 0.6 vs 0.1 ± 0.5 , $p=0.041$; 1.1 ± 1.4 vs 0.1 ± 0.3 , $p=0.001$; diferencia intergrupar $p=0.798$). En cuanto a los dominios de restricción (0.7 ± 0.6 vs 0.4 ± 0.5 , $p=0.115$; 1.4 ± 1.5 vs 0.4 ± 0.7 , $p=0.007$), impacto en vida diaria (0.7 ± 0.6 vs 0.4 ± 0.5 , $p=0.260$; 1.2 ± 1.6 vs 0.4 ± 0.2 , $p=0.004$) y miedo (0.9 ± 0.5 vs 0.5 ± 0.6 , $p=0.248$; 1.0 ± 1.1 vs 0.3 ± 0.5 , $p=0.003$), así como el puntaje global (-0.4 ± 0.4 vs -0.3 ± 0.5 , $p=0.243$; $1-0.6 \pm 0.7$

vs 0.2 ± 0.9 , $p=0.001$), el grupo con EE presentó una mejoría estadísticamente significativa a diferencia del grupo control.

McClurg et al 2006 por su parte compararon varios programas de 9 semanas de TPP sin biofeedback, con biofeedback o con biofeedback y EE en un ECA (42). Los tres grupos mostraron disminución en el RPM durante el seguimiento, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente entre los grupos ($p=0.179$). Al final de la intervención el Qmax del grupo de terapia de piso pélvico con biofeedback y EE mostró mejoría, la cual se mantuvo hasta 24 semanas después de finalizar el estudio, con una diferencia estadísticamente en relación al grupo control ($p=0.045$ a las 9 semanas y $p=0.049$ a las 24 semanas. Respecto a la disminución en el número de escapes en 24 horas, el régimen de TPP presentó un 12% de disminución, el grupo con biofeedback 45% y el grupo con biofeedback y EE 68%, siendo este último el único con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$); así mismo, al comparar la terapias entre ellas se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo con biofeedback y EE. Esta diferencia también se mantuvo hasta 24 semanas después ($p=0.003$). El pad-test 24h mostró disminución en todos los grupos, siendo del 29% en el grupo control, 55% en el grupo con biofeedback y 74% en el grupo con biofeedback y EE; se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el control y el grupo con EE ($p=0.001$), así como entre los otros dos grupos ($p=0.001$). Ninguno de los grupos mostró mejoría en la urgencia urinaria, pero todos mostraron mejoría en nocturia. En cuanto a la fuerza del piso pélvico, las tres terapias mostraron mejoría en el poder y la resistencia, siendo este último mayor en el grupo de biofeedback y EE ($p=0.007$ y $p=0.004$). Este estudio además evaluó el efecto de estos síntomas en la calidad de vida; el grupo control no mostró mejoría en ninguna de las escalas evaluadas, mientras que el grupo de terapia con biofeedback mostró mejoría en la severidad de los síntomas urinarios en la escala King's Health Questionnaire (KHQ), el puntaje global del Incontinence Impact Questionnaire (IIQ) con todos sus dominios y la escala Urinary Distress Inventory (UDI) con todos sus dominios. El grupo de EE y biofeedback también mostró mejoría en las escalas KHQ, IIQ con todos sus dominios, la escala UDI con todos sus dominios y los dominios emocional, cognitivo y de bienestar del Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQoL-54).

Otro estudio publicado por McClurg et al en 2008 aleatorizó pacientes para recibir un régimen de TPP con biofeedback o biofeedback con EE perineal (43). Con respecto al grupo control, el grupo con EE mostró mejoría en el RPM (56+/-55 vs 38 +/- 18, $p=0.036$) y en el volumen miccional. Aunque ambos grupos mostraron mejoría en el número de escapes de 24 horas y el pad-test 24 horas, la mejoría fue mayor en el grupo con EE, encontrando además una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.028$ y $p=0.001$); en el caso del pad-test 24 horas la mejoría se mantiene hasta 24 semanas posterior al inicio del estudio. Este estudio usó la escala Oxford para evaluar la fuerza de la musculatura pélvica, encontrando mejoría en los dos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos. El IIQ mostró mejoría en el grupo de EE en el dominio de síntomas de almacenamiento únicamente ($p=0.043$).

3.2 Neuroestimulación tibial

A la fecha, varios estudios que evalúan el efecto de la EENTP, tanto de forma aguda como crónica se han publicado. El ensayo clínico de Amarenco et al 2003 evaluó los cambios agudos en los parámetros urodinámicos de pacientes con disfunción neurogénica del tracto urinario inferior tras una única sesión (44). Los desenlaces evaluados fueron un aumento de 100 ml en capacidad cistométrica total, aumento del 100 ml o 50% de volumen vesical a la primera contracción vesical no inhibida en fase de llenado. De los 44 participantes, 13 tenían diagnóstico de EM; los resultados mostraron un aumento del volumen vesical a la primera contracción no inhibida (162.9 +/- 96.4 ml vs 232.1 +/- 115.3, $p < 0.0001$) y un aumento en la cistometría máxima (221 +/- 129.5 vs 277.4 +/- 117.9, $p < 0.0001$), con por lo menos 50% de los participantes cumpliendo con uno de los desenlaces planteados.

El estudio de Kabay et al 2008 fue un ensayo clínico que también evaluó los cambios urodinámicos agudos de la EENTP percutánea (45). El estudio mostró un aumento en el volumen a la primera contracción vesical no inhibida (138 +/- 6.4 ml vs 230.5 +/- 8.89 ml, $p < 0.001$), así como un aumento en la capacidad vesical máxima (193.9 +/- 9.90 ml vs 286.5 +/- 9.09 ml, $p < 0.001$) con 48% de los participantes reportando una mejoría de más del 50% en la cistometría.

El estudio de de Seze et al 2011 evaluó el efecto de la EENTP transcutánea sobre los síntomas urinarios y la calidad de vida tras un programa de estimulación diaria por 20 minutos (46). El estudio mostró mejoría en la capacidad cistométrica y leve disminución en el RPM, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros (297.9 ml vs 336.6 ml y 132.8 ml vs 116.9 ml). En cuanto a los desenlaces no urodinámicos, a los 90 días de tratamiento se encontró una disminución en la urgencia severa (51% vs 24%, $p<0.001$), un aumento en el tiempo de urgencia (8.5 vs 13.3 min, $p<0.001$), el número de micciones diarias (11.3 vs 8.9, $p<0.001$), el número de escapes diarios (5.8 vs 3.1, $p<0.002$); también hubo un aumento en el número de pacientes continentales (25.7% vs 47%, $p=0.005$). Este estudio además usó la escala MHU para evaluar los síntomas urinarios en estos pacientes encontrando mejoría en la escala global y los dominios de urgencia y frecuencia urinaria (MHU total 10.3 vs 7.9, $p<0.001$; MHU urgencia 2.7 vs 2.4, $p=0.023$; MHU frecuencia 1.3 vs 1.0, $p=0.029$). En cuanto al efecto sobre la calidad de vida evaluada con la escala ISPU, la intervención mejoró los resultados globales (1.6 vs 1.4, $p=0.001$), el dominio de carga social (6.6 vs 5.6, $p<0.001$) y carga psicológica (5.9 vs 5.1, $p=0.005$). A pesar de estos resultados prometedores, hasta un 30% de los pacientes recibió tratamiento concomitante con anticolinérgicos.

El estudio de Gobbi et al 2011 por su parte evaluó el efecto de la EENTP percutánea en pacientes con síntomas refractarios a manejo con anticolinérgicos y terapia conductual (47). Al finalizar las 12 sesiones semanales de tratamiento se documentó una disminución del RPM (98 +/- 124 vs 43 +/- 45, $p=0.002$). El 89% de los participantes reportó mejoría de los síntomas urinarios y satisfacción con los resultados obtenidos, con una disminución en la frecuencia urinaria (9 vs 6, $p=0.04$), la nocturia (3 vs 1, $p=0.002$) y aumento del volumen miccional (182 ml vs 225 ml, $p=0.003$). Así mismo, se documentó una mejoría en las escalas *Patient perception of bladder condition* (PPBC) (5 vs 2, $p=0.003$), *patient perception of intensity of urgency scale* (PPIUS) (4 vs 2, $p=0.005$), y King's Health QoL questionnaire (KHQ).

A la fecha, un único ensayo clínico aleatorizado ha comparado la terapia farmacológica con anticolinérgicos y con la EENTP. El estudio de Zonic-Imamovic et al 2019 comparó la calidad de vida y el efecto de los SUTB sobre ésta en pacientes aleatorizados a continuar oxibutinino o terapia con EENTP transcutánea diariamente por 90 días (48). El estudio no encontró diferencia respecto

al número de episodios de nocturia, incontinencia diurna ni nocturna ($p=0.079$, $p=0.112$ y $p=0.719$). En cuanto a la frecuencia urinaria, esta fue menor en el grupo control (7.5 ± 2.8 vs 9.4 ± 3.4 , $p=0.02$), mientras que el dominio de síntomas urinarios evaluado por la escala OAB-q SF mejoró en los dos grupos, favoreciendo al grupo control y encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre los dos (61.9 ± 6 vs 32.4 ± 14.8 , $p<0.001$; 61.2 ± 14.6 vs 50.8 ± 12.3 , $p=0.004$; diferencia intergrupala $p<0.001$). Estos resultados fueron similares a la evaluación de la calidad de vida, que reportó mejoría en los grupos pero que fue mayor en el grupo de manejo farmacológico ($p<0.001$)

Lucio et al 2016 publicaron un ensayo clínico aleatorizado que comparó la TPP con el mismo programa de ejercicios, pero con EENTP o EE intravaginal (49). Los estudios urodinámicos en el grupo de EENTP mostró una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad cistométrica y el RPM, mientras que en el grupo de EE vaginal únicamente mejoró el RPM. El Qmax mejoró en todos los grupos, también sin diferencias entre intervenciones. El pad-test 24 horas, el número de episodios de urgencia con o sin incontinencia mejoraron en todos los grupos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Los síntomas de vacilación, vaciamiento incompleto y nocturia por el contrario mejoraron únicamente en los grupos con electroestimulación. La fuerza del piso pélvico se evaluó con los parámetros PERFECT, mejorando con todas las terapias sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. El OAB-V8 mejoró también en todos los grupos con mayor mejoría en los grupos de electroestimulación en comparación con el control ($p<0.01$), mientras que el puntaje del Qualiveen mejoró en todos los grupos homogéneamente.

El ensayo clínico aleatorizado publicado por Gaspard et al 2014 comparó la TPP con biofeedback con la EENTP (50). Ambas intervenciones mostrarán mejoría en cuanto a la hiperactividad vesical como los episodios de urgencia; sin embargo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las dos terapias. En cuanto a la calidad de vida, aunque ambas terapias mostraron una mejoría en el puntaje global y la mayoría de dominios, no hubo diferencias entre terapias en el puntaje global del Qualiveen-SF ($p=0.197$) ni en ninguno de sus dominios, excepto el de temor que favoreció la terapia de piso pélvico ($p=0.040$).

Finalmente, otro ensayo clínico aleatorizado publicado por Marzouk et al 2022 comparó un programa de TPP con el mismo programa con EENTP (51). En cuanto a los parámetros urodinámicos, ambos grupos mostraron un aumento significativo de la capacidad cistométrica máxima, con una diferencia estadísticamente significativa que favoreció el grupo de EE (25% vs 47%, $p=0.001$). El RPM fue otro parámetro que mejoró con ambas intervenciones, pero que fue mayor en el grupo de la EENTP (28.5% vs 49%, $p=0.001$). El Qmax también mejoró en ambos grupos, encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, favoreciendo el grupo de EENTP ($p=0.001$). Tanto la frecuencia urinaria, la nocturia y la urgencia urinaria mejoraron en ambos grupos; sin embargo, esta mejoría fue mayor en el grupo de EENTP en el caso de nicturia y urgencia urinaria, mostrando diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la incontinencia de urgencia, únicamente el grupo de EENTP mostró una mejoría estadísticamente significativa (2.9 ± 1.61 vs 1.5 ± 0.76 [diferencia 1.4] $p=0.002$).

3.3 Otras terapias

Dos ensayos clínicos no controlados han evaluado la efectividad de la EMTC para el manejo de los SUTB en pacientes con EM. El más antiguo de estos publicado en 2007 por Centonze et al evaluó el efecto de la EMTC sobre los parámetros urodinámicos en pacientes con perfiles urodinámicos diversos (52). En cuanto a los pacientes con detrusor hiperactivo y disinergia detrusor esfínter, se documentó una disminución en el RPM (190 vs 20 mL, $P=0.11$) y PdetQmax (47 vs 32 cmH₂O, $P=0.11$); sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes con perfil de detrusor hipocontractil por su parte presentaron una disminución estadísticamente significativa en el RPM (175 vs 22.5, $P=0.04$), un aumento en el Qmax (11 vs 14.5 mL/s, $P = 0.06$) y la PdetQmax (14 vs 24.5 cmH₂O, $P=0.03$). Así mismo, el 90% de los pacientes reportó una mejoría en la calidad de vida global con esta terapia, aunque ninguna escala estandarizada o validada previamente se usó para la evaluación. El ensayo clínico más reciente de Khavari et 2022 evaluó el efecto de la EMTC sobre áreas motoras (53). Tras 4 meses de tratamiento, la terapia mostró una mejora en el volumen miccional (118 vs 218.8, $p=0.450$), el residuo postmiccional (193.1 vs 98.8, $p=0.014$), la capacidad vesical (381.2 vs 317.5, $p=0.313$) y el Qmax (22.2 vs 31 ml/s, $p=0.186$), aunque únicamente la mejoría en el RPM fue estadísticamente significativa. Este estudio también utilizó varias escalas estandarizadas para

evaluar la severidad de los síntomas urinarios y su efecto sobre la calidad de vida; dentro de estas, la NBSS global (34 vs 29, $p=0.019$), el dominio de incontinencia NBSS ($p=0.010$) y la NBSS QoL ($p=0.025$) mostraron una mejoría estadísticamente significativa.

El estudio de Ridder et al 1997 evaluó el efecto de cambiar la frecuencia de los cateterismos intermitentes basado en volumen mediante el uso del PCI 5000 Bladdermanager, un dispositivo con batería portátil, diseñado para evaluar el volumen vesical intermitentemente (54). En comparación con los cateterismos por horario, el uso del dispositivo resultó en un aumento en el volumen cateterizado (mediana 245 cc [260.8 +/- 154.5 cc] vs 316 [297.5 +/-138.9 cc] $p < 0.001$) y una disminución el número de episodios de incontinencia 69 vs 39 episodios, $p < 0.05$). En cuanto a la calidad de vida evaluada con la escala Functional Independence Measure (FIM), de los 25 participantes en el estudio, 13 refirieron mejoría.

3.4 Evaluación de sesgos

Varios de los estudios encontrados no pudieron ser clasificados como ensayos clínicos aleatorizados al no contar con grupo control claro, por lo que se usó la herramienta de evaluación de sesgos de JBI para estudios cuasi-experimentales (Figuras 2 y 3). En el caso del estudio de Amarengo et al 2003 que buscaba evaluar el efecto agudo sobre los síntomas urinarios del tracto bajo de la EENTP, los participantes incluidos sirvieron como su propio grupo control previa a la intervención, la cual fue claramente descrita en el manuscrito, y fue la misma en cada caso. Sin embargo, este estudio incluyó pacientes con etiologías variadas de vejiga neurogénica, por lo que la población no era completamente homogénea. Por esto mismo, no es claro si había otros factores de confusión presentes como medicamentos o terapias adicionales para el tratamiento de sus patologías de base. En cuanto a las fortalezas, los parámetros evaluados fueron evaluados múltiples veces de forma estandarizada mediante estudios urodinámicos, usando el t-student test para la comparación de la capacidad cistométrica y el volumen a la primera contracción vesical no inhibida, previo y posterior a la administración de la terapia (44).

Figura 1. Resumen datos

Terapia de Piso Pélvico					
Estudio	Población	Control	Intervención	Desenlaces	Resultados
McClurg et al 2006	Mujeres > 18a EDSS < 7.5	TPP N=10	TPP + biofeedback N=10 TPP + EE perineal N=10	Qmax, RPM Episodios incontinencia 24 h Pad-test 24h Urgencia urinaria Nocturia Fuerza piso pélvico QoL	Disminución uniforme RPM; Qmax TPP + EE * -12%, -45%* y -68%*, p=0.002 -29%, -55, -74%* No mejoría Mejoría en todos, p=0.035 Mejoría de poder y resistencia todos con TPP + EE mayor (p=0.004, p=0.004) Mejora en KHQ, IIQ, UDI y MSQoL-54
McClurg et al 2008	Hombres y mujeres > 18a EDSS < 7.5	TPP + biofeedback N=37	TPP + biofeedback + EE N=37	RPM Incontinencia 24h Pad-test 24h Fuerza piso pélvico IIQ	56 vs 38 ml, p=0.036 > mejoría TPP + biofeedback + EE*, p=0.028 > TPP + biofeedback + EE*, p=0.001 Mejoría ambos Mejoría dominio almacenamiento TPP + biofeedback + EE*, p=0.043
Lúcio et al 2010	Mujeres > 18a EDSS < 6.5	Ejercicios control N=14	TPP N=13	No. protectores Pad-test 24h Nocturia Fuerza piso pélvico	1.46 vs -0.14*, p=0.0159 -83g vs +5g*, p=0.0001 1.92 vs -0.08, p<0.0001 Mejoría en TPP*
Lúcio et al 2011	Mujeres > 18a EDSS < 6.5	Ejercicios control N=17	TPP N=18	Incontinencia OAB-V8 QoL	-20 vs +1* p<0.0001 Qualiveen*, p=0.0443
Ferreira et al 2016	Mujeres > 18a SUTB > 6 meses EDSS < 6 No antecedente anticolinérgicos	TPP N=12	TPP + EE perineal N=12	OAB-V8 Fuerza piso pélvico QoL	-13 vs -22, p=0.039 > Mejoría en TPP + EE*, p<0.001 Ambos con mejoría en Qualiveen (global, incontinencia, temor y restricciones*, p=0.031)
Ferreira et al 2019	Mujeres > 18a SUTB > 6 meses EDSS < 6.5 Tratamiento previo con anticolinérgicos	TPP N=15	TPP + EE vaginal N=15	OAB Fuerza piso pélvico QoL	-12 vs -23.5*, p=0.014 Mejoría de contracciones rápidas en TPP+EE Mejoría en ambos con > mejoría de dominio de restricción, vida diaria, temor y global
Pérez et al 2020	Hombres y mujeres EDSS < 6.5	TPP N=21	TPP asistencia FT N=19	Incontinencia 24 h OABQ-SF QoL	Mejoría en ambos grupos Mejoría en ambos grupos Mejoría en ambos grupos ICIQ-SF, OABQ-SF
Neuroestimulación Tibial					
Ensayos Clínicos No Aleatorizados					
Estudio	Población	Intervención	Desenlaces	Resultados	
Amareno et al 2003	Hombres y mujeres con disfunción neurogénica tracto inferior 13 pacientes con EM, 15 con lesión medular	EENTP transcutánea única sesión N=13	Capacidad cistométrica Vol vesical a 1era CNI	221+/- 129.5 vs 277.4 +/- 117.9, p<0.0001 162.9 +/- 96.4 ml vs 232.1+/- 115.3, p<0.0001	
Kabay et al 2008	Hombres y mujeres Ausencia de disineria detrusor esfínter, lesiones nerviosas periféricas, crecimiento prostático marcado, cistolitiasis	EENTP percutánea única sesión N=29	Capacidad cistométrica Vol. vesical a 1era CNI	193.9 +/-9.90 ml vs 286.5 +/-9.09 ml, p<0.001 138 +/- 6.4 ml vs 230.5 +/- 8.89 ml, p<0.001	
de Sèze et al 2011	Hombres y mujeres EDSS < 7 SUTB refractarios a manejo con anticolinérgicos	EENTP transcutánea diaria 20 min /90 días N=70	Capacidad cistométrica RPM Urgencia Incontinencia 24h MHU QoL	297.9 ml vs 336.6 ml 132.8 ml vs 116.9 ml 51% vs 24%, p<0.001 5.8 vs 3.1, p< 0.002 Mejoría global, urgencia y frecuencia ISPU mejoría en carga social, psicológica y global	
Gobbi et al 2011	Hombres y mujeres Síntomas refractarios a terapia conductual o anticolinérgicos Intolerancia a terapia farmacológica	EENTP percutánea semanalmente 30min/12 sem N=21	RPM Capacidad cistométrica Frecuencia Nocturia QoL	98 +/- 124 vs 43+/- 45, p=0.002 182 ml vs 225 ml, p=0.003 9 vs 6, p=0.04 3 vs 1, p=0.002 Mejoría en PPBC, PPIUS y KHQ	

Ensayos Clínicos Aleatorizados					
Estudio	Población	Control	Intervención	Desenlaces	Resultados
Gaspard et al 2014	Hombres y mujeres > 18 años EDSS < 7 No TPP últimos 6 meses	TPP + biofeedback N=16	EENTP transcutanea N=15	Hiperactividad vesical Incontinencia 24h QoL	Mejoría ambas intervenciones Mejoría ambas intervenciones Qualiveen-SF mejoría en ambos excepto dominio temor, p=0.040
Lúcio et al 2016	Mujeres > 18a EDSS < 6.5	TPP + biofeedback N=10	TPP + biofeedback + EE N=10 TPP + biofeedback + EENTP N=10	Capacidad cistometrica RPM Qmax Pad-test 24h Incontinencia 24h Nocturia Fuerza piso pélvico OAB-V8	Mejoría ambas intervenciones Mejoría TPP + EENTP Mejoría en todos Mejoría en todos Mejoría en todos Mejoría ambas intervenciones Mejoría en todos Mejoría ambas intervenciones*
Zonić-Imamović et al 2019	Hombres y mujeres Vejiga hiperactiva por urodinamia No lesiones nerviosas periféricas, DDE	Oxibutinino 5mg/12h N=30	EENTP N=30	Nocturia Incontinencia diurna Incontinencia nocturna OAB-q SF QoL	No diferencias p=0.079, No diferencias p=0.112 No diferencias p=0.719 Mayor mejoría control p<0.001 Mayor mejoría control p<0.001
Marzouk et al 2022	Hombres EDSS 2 - 6 Suspensión B3 agonistas o anticolinérgicos	TPP N=20	TPP + EENTP N=20	Capacidad cistometrica RPM Nocturia, urgencia Incontinencia 24h	Mayor mejoría TPP+EENTP* (25% vs 47%, p=0.001) Mayor mejoría TPP+EENTP* (28.5% vs 49%, p=0.001) Mayor mejoría TPP+EENTP* Mejoría TPP+EENTP*
Otras Terapias					
Estudio	Población	Intervención	Desenlaces	Resultados	
Centonze et al 2007	Hombres y mujeres Espasticidad en miembros inferiores SUTB por clínica	EMTC 5/sem x 2 semanas N=10	RPM Qmax QoL	Mejoría en DDE y DHiper no estadísticamente sig. Mejoría DH* Mejoría DH* Mejoría en todos	
Khavari et al 2022	Mujeres > 18 a SUTB >3 meses	EMTC 5/sem x 2 semanas	Vol miccional Capacidad cistometrica RPM Qmax NBSS QoL	118 vs 218.8 ml, p=0.450 381.2 vs 317.5 ml, p=0.313 193.1 vs 98.8 ml*, p=0.014 22.2 vs 31 ml/s, p=0.186 Mejoría global (p=0.019) y dominio incontinencia (p=0.010) NBSS QoL mejoría (p=0.025)	
De Ridder et al 1997	Hombres y mujeres Programa de cateterismos intermitentes	Uso de bladder scanner para guiar cateterismos N=25	Vol cateterizado Incontinencia 72 horas	245 vs 316 ml, p < 0.001 69 vs 39, p < 0.05	

El estudio de Centonze et al 2007 que evaluó la EMTC sobre la corteza motora. A pesar de que no se contó con un grupo control, todos los pacientes tenían un diagnóstico de EM con características clínicas y demográficas similares, además de la ausencia de tratamientos farmacológicos al momento del estudio. Así mismo, la intervención fue claramente descrita y fue la misma para todos los participantes. La evaluación urodinámica se realizó de forma estandarizada, varias veces durante el estudio y el seguimiento de los participantes fue descrito en detalle. El análisis estadístico se realizó mediante el test de Wilcoxon Signed-Rank para evaluar la significancia estadística entre los parámetros urodinámicos pre y post intervención (52).

El estudio de Khavari et al 2022 fue un ensayo clínico no aleatorizado y sin grupo control que buscaba evaluar la seguridad y los efectos terapéuticos sobre los SUTB de la EMTC permanente. En cuanto a la homogeneidad de los participantes, los criterios de inclusión y exclusión fueron

descritos en detalle lo que permitió una selección de participantes con características clínicas y demográficas similares. La intervención fue estandarizada y fue claramente descrita en el manuscrito, la cual no se logró administrar en todos los pacientes; sin embargo, en el manuscrito se describió el seguimiento de cada paciente y las razones por las cuales pudo haber cualquier desviación del protocolo inicial. La evaluación mediante estudios urodinámicos estandarizados y cuestionarios se realizó varias veces previo y después de la administración de la intervención. La evaluación estadística de la comparación entre los parámetros pre y posterior a la intervención se realizó mediante el test Student-t (53)

El estudio de de Ridder et al 1997 fue un ensayo clínico sin grupo control que evaluó la utilidad del uso del PCI 5000 para medir el volumen vesical por horas para regular la frecuencia de cateterismos intermitentes en pacientes con EM. A pesar de que los participantes compartían el mismo patrón urodinámico y compromiso motor comparable, es incierto si todos los participantes tenían características clínicas y demográficas homogéneas, pues estos datos no fueron descritos explícitamente en el manuscrito; además algunos de los participantes estaban recibiendo manejo con anticolinérgicos. La intervención fue la misma en todos los participantes, la cual fue el uso del PCI 5000 por 2 semanas. Los datos fueron obtenidos en todos los pacientes mediante el uso de urodinamia y diarios miccionales, evaluados antes y después de la intervención. El test de Wilcoxon Signed-Rank se usó para comparar los volúmenes de cateterismos previos y después a la intervención, mientras que el test de Chi al cuadrado se usó para la comparación de la frecuencia de episodios de incontinencia. En contraste, la comparación de la Functional Independence Measure no se comparó mediante ninguna prueba estadística (54).

El estudio de de Seze et al 2011 fue otro ensayo clínico multicéntrico no aleatorizado, sin grupo control, en el cual se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la EENTP transcutánea para el control de los SUTB. Los criterios de inclusión y exclusión fueron claramente establecidos, y las características demográficas y clínicas de los pacientes fueron homogéneas. A pesar de que los pacientes incluidos ya habían usado anticolinérgicos previamente sin éxito o sin lograr tolerarlos, algunos pacientes recibieron medicamentos durante el estudio, por lo que no se puede considerar que el grupo fuera completamente homogéneo. La intervención fue claramente descrita en el manuscrito y tanto los estudios urodinámicos como los cuestionarios de sintomatología urinaria y

calidad de vida se evaluaron varias veces durante el estudio. También se documentó en detalle el seguimiento de los participantes, el número de pacientes que no completó el estudio y la tolerabilidad a la intervención. Los datos cuantitativos se compararon mediante el t-student test y el test Wilcoxon Signed-Rank de acuerdo al tipo de distribución, mientras que el test de Chi al cuadrado y de Fischer se usaron para los datos cualitativos (46).

El estudio de Gobbi et al 2011 fue un ensayo clínico no aleatorizado sin grupo control, que buscaba evaluar el efecto de la EENTP percutánea sobre SUTB y la calidad de vida en pacientes con EM. Los criterios de inclusión y exclusión fueron descritos en el manuscrito, en el cual se especifica la inclusión de pacientes con síntomas refractarios a manejo farmacológico con anticolinérgicos y medidas conservadoras; sin embargo, no todos los pacientes tenían el mismo perfil urodinámico, ni tampoco había una descripción detallada de los factores clinicopatológicos de los participantes. Por otro lado, la intervención es descrita en detalle y todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento y seguimiento, así como evaluación previa y posterior a la intervención con cuestionarios de síntomas, calidad de vida y medida de RPM. Sin embargo, la evaluación se realizó únicamente dos veces: una previa y otra posterior a la intervención. La evaluación estadística de los cambios en las escalas se realizó con el test de Wilcoxon (47).

El estudio de Kabay et al 2008 fue un ensayo clínico no aleatorizado sin grupo control, que buscaba evaluar el efecto urodinámico agudo de la EENTP percutánea. Los criterios de inclusión y exclusión se describieron en detalle en el manuscrito, así como los procedimientos de la neuroestimulación, la cual se realizó de una forma estandarizada en todos los participantes. Como única debilidad se documentó la toma de estudios urodinámicos (de acuerdo con los lineamientos de la sociedad internacional de continencia) únicamente en dos ocasiones: previo y posterior a la intervención. Para el análisis estadístico, los parámetros urodinámicos medidos se compararon usando el test de Mann-Whitney U (45).

El estudio de Ferreira et al 2015 es un ECA en el cual se aleatorizaron a los participantes entre el grupo control (TPP sin asistencia o EE) y el grupo de intervención (TPP guiada por terapeuta y EE en dermatoma S4). La aleatorización se hizo mediante sobres y se obtuvieron grupos homogéneos sin diferencias estadísticamente significativas entre sus características clínicas y

demográficas de base; así mismo, el uso previo o durante el estudio de anticolinérgicos no fue permitido. Por otro lado, las terapeutas que guiaban los ejercicios del grupo de intervención no estaban cegadas, y no es claro si los participantes eran conscientes de la naturaleza del estudio o si conocían si pertenecían al grupo control o al de intervención. El análisis de los datos fue por protocolo y el seguimiento fue detallado y descrito en los dos grupos. El t-student test y el Chi cuadrado se usaron para comparar las variables clínicas y demográficas entre los grupos. Por otro lado, se usaron análisis multi y univariados para evaluar las interacciones entre los factores de tiempo y grupo (40).

El estudio de Gaspard et al 2014 es un ECA que comparó la TPP con EE y la EENTP transcutánea para el tratamiento de los SUTB. Aunque en el manuscrito describen la aleatorización de los pacientes y el desconocimiento de los investigadores de la asignación, no es claro si los pacientes conocían la naturaleza del estudio o su grupo de asignación; tampoco hay claridad respecto al conocimiento del grupo de aleatorización de la terapeuta que supervisaba las intervenciones, pero por la naturaleza de los tratamientos sería difícil ocultar esta información. En cuanto a la homogeneidad de los grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables clínicas y demográficas. La evaluación de los datos se hizo por intención a tratar y el seguimiento de ambos grupos fue descrito en el manuscrito. Este estudio usó únicamente escalas de calidad de vida y diario miccional para comparar los síntomas urinarios entre grupos, no hubo evaluación urodinámica u otros estudios objetivos. Se hizo uso de varios métodos estadísticos para la comparación entre grupos como el test de Wilcoxon, el test de medidas repetidas de ANOVA y el Mann-Whitney Rank sum test para evaluar los efectos del tratamiento (50).

El estudio de Lucio et al 2016 es un ECA de tres brazos que buscaba evaluar el efecto de la TPP con o sin EE y la EENTP sobre los SUTB y la calidad de vida en pacientes con EM. Los criterios de inclusión y exclusión fueron descritos claramente en el manuscrito y se permitió la inclusión de pacientes con manejo médico con anticolinérgicos siempre y cuando no hubiera un cambio en la terapia durante el estudio. Los pacientes incluidos constituían una población homogénea, sin diferencias clinicopatológicas estadísticamente significativas. La aleatorización de los participantes se realizó mediante un programa virtual y tanto los pacientes, los evaluadores y los profesionales encargados de la evaluación de resultados desconocían el grupo de asignación de los

pacientes; sin embargo, por la naturaleza del estudio, las profesionales encargadas de la administración de las terapias si conocían el grupo de asignación de los pacientes. La evaluación de los resultados se realizó de forma estandarizada mediante estudios urodinámicos y los criterios PERFECT para evaluar la musculatura del piso pélvico. El análisis de resultados se realizó por intención a tratar. El análisis estadístico se hizo mediante el test de Kruskal-Wallis test para comparar las características clinicopatológicas basales de los pacientes y el efecto global del tratamiento. El test de Wilcoxon se usó también para la comparación intragrupal (49).

El estudio de Lucio et al 2010 es un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el efecto de la TPP con o sin biofeedback para el tratamiento de los síntomas urinarios del tracto bajo en pacientes con EM. Los criterios de inclusión y exclusión fueron claramente establecidos y descritos en el manuscrito, con inclusión de pacientes con características clinicopatológicas sin diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la aleatorización, no se describió el método usado, pero tanto los investigadores como el personal de salud responsable de la evaluación de los resultados desconocían el grupo al que el paciente había sido asignado. Únicamente las terapeutas responsables de la administración de las terapias, a pesar del uso de electrodos no funcionales, por la naturaleza de la intervención conocían el grupo al que correspondía el paciente. La evaluación de resultados se llevó a cabo con protocolos estandarizados mediante estudios urodinámicos, la toma de cuestionarios y los criterios PERFECT. El análisis estadístico se hizo con el test de Mann-Whitney para la comparación intergrupos y ANOVA para la comparación intragrupos (37).

El estudio de Lucio et al 2011 es un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el efecto de la TPP con o sin biofeedback para el tratamiento de los SUTB. Tanto los criterios de inclusión como los de exclusión fueron descritos en detalle en el manuscrito, y la comparación estadística de las características clinicopatológicas entre los dos grupos previo al inicio del estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas. La aleatorización de pacientes se hizo mediante un programa de computador; tanto los pacientes, como los investigadores y los evaluadores desconocían el grupo al que se habían asignado los pacientes. El estudio no describe con claridad si la terapeuta encargada de administrar la terapia conocía la asignación del paciente, sin embargo, por la naturaleza de la intervención probablemente lo conocía. La evaluación estadística de las

características de base se realizó mediante el test de Mann-Whitney, mientras que la comparación intergrupala se realizó mediante el test de ANOVA (38).

El estudio de Marzouk et al 2022 es un ECA que comparó el efecto de la TPP aislado o en combinación con EENTP transcutánea para el manejo de los SUTB. Los criterios de inclusión y exclusión se describieron en detalle en el manuscrito, sin obtener diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos previo al inicio de la intervención. El cegamiento del estudio fue simple pues tanto el personal encargado de la administración de la intervención como los pacientes conocían del grupo al que pertenecían después de la aleatorización. La asignación de pacientes a cada grupo, sin embargo, fue un proceso aleatorio. La evaluación de los parámetros estudiados se midió mediante urodinamia, realizada bajo los estándares de la Sociedad Internacional de Continencia, y cuestionarios validados para el estudio de síntomas urinarios y su impacto sobre la calidad de vida. La evaluación estadística de las características de base se realizó mediante el test de Mann-Whitney, mientras que la comparación intergrupala se realizó mediante el test de ANOVA (51).

El estudio de McClurg et al 2008 es un ECA doble ciego que evaluó el uso de la TPP con biofeedback con o sin EE para los SUTB en pacientes con EM. Los criterios de inclusión y exclusión fueron descritos en detalle en manuscrito, sin diferencias estadísticamente significativas en las características clinicopatológicas al inicio del estudio. La aleatorización se hizo teniendo en cuenta una estratificación por la severidad de los síntomas urinarios e incontinencia usando sobres; sin embargo, el conocimiento de la aleatorización por parte de los investigadores y de los administradores de la intervención no se describió explícitamente en el manuscrito. Los datos se obtuvieron mediante el uso de pad-tests, cuestionarios que evaluaban los síntomas urinarios del tracto bajo e incontinencia, uroflujometría y medida del RPM. El análisis de los datos se hizo por intención a tratar, usando ANOVA para la comparación de las variables paramétricas (43).

El estudio de McClurg et al 2006 es un ECA doble ciego que evaluó el efecto de la TPP con o sin biofeedback y con EE para los SUTB en pacientes con EM. Los participantes fueron aleatorizados por un programa de computador; tanto los participantes como los investigadores y los encargados de administrar la intervención desconocían el grupo asignado a los participantes. Los pacientes

aleatorizados a cada grupo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos al momento del inicio de la intervención. El análisis de los datos se hizo por intención a tratar, usando ANOVA y el Turkey HSD test para la comparación entre grupos y ANOVA para comparación intra grupos (42).

El estudio de Cuevas-Perez et al 2020 es un ECA para comparar el efecto de la TPP guiada o no guiada para el manejo de los SUTB en pacientes con EM. Los criterios de inclusión y exclusión fueron descritos en detalle en el manuscrito. La aleatorización se hizo mediante una tabla preparada por uno de los investigadores estratificando por género; sin embargo, el estudio fue abierto, pues los participantes y los investigadores tenían conocimiento del grupo de asignación. La toma de datos se hizo de forma estandarizada, teniendo en cuenta estudios urodinámicos y cuestionarios administrados para la evaluación de la calidad de vida. El análisis se hizo por intención a tratar, usando el test del Chi al cuadrado y el de Fischer para comparar la homogeneidad de los grupos. El test de Wilcoxon se usó para evaluar el cambio en número de escapes de orina, así como los cambios en los cuestionarios de calidad de vida, mientras que el Mann-Whitney test para la comparación de parámetros intergrupales (39).

El estudio de Silva Ferreira et al 2019 es un ECA comparó el efecto de la TPP, con o sin EE para el manejo de los SUTB y la incontinencia urinaria. Los criterios de inclusión y exclusión fueron descritos claramente en el manuscrito. La aleatorización se hizo por un investigador independiente, teniendo en cuenta el género, así como las características sociodemográficas de los participantes; sin embargo, no hay claridad respecto al conocimiento de los evaluadores y los encargados de administrar los tratamientos sobre el grupo al que se pertenecían los participantes. Por otro lado, los dos grupos no recibieron el mismo protocolo de seguimiento, ya que el grupo control fue seguido por vía telefónica mientras que el grupo de intervención realizaba terapia en el centro médico. Los participantes de los dos grupos fueron evaluados mediante cuestionarios validados y los criterios PERFECT para la fuerza de la musculatura pélvica. El análisis se hizo por protocolo usando el test de student-t para la comparación de variables continuas paramétricas. El análisis de las variables no paramétricas se hizo con los test de Wilcoxon y Mann-Whitney (41).

El estudio de Zonic-Imamovic et al 2019 es un ECA, no cegado. Los pacientes ingresaron al estudio de manera consecutiva cuando visitaban el Centro Médico en la unidad de urodinamia

durante un periodo de 2 años. Se dividió la población en 2 grupos, cada uno de 30 pacientes; el primer grupo recibió de intervención oxibutinina de 5 mg 2 veces al día por 3 meses, mientras que el segundo grupo se indicó EENTP transcutánea por 3 meses. Los pacientes conocían los tipos de intervención. No se describe qué método de aleatorización se realizó, sin embargo, según las características descritas los pacientes tienen características similares en edad y tiempo de duración de la enfermedad. El objetivo del estudio fue evaluar la eficiencia de los 2 tratamientos para mejorar la calidad de vida. El análisis estadístico de las variables cuantitativas se realizó con t-test y test Wilcoxon. No se describieron qué sesgos presentan. No se describió tampoco si se tuvo en cuenta la adherencia a los tratamientos de los pacientes, o en qué momento posterior al tratamiento se hace el test de calidad de vida (48).

3. 5 Metaanálisis

Durante la realización del estudio se considero hacer una comparación estadística mediante metaanálisis de los datos extraídos. Sin embargo, dada la gran variabilidad de métodos y escalas para la evaluación de los SUTB y la calidad de vida, así como la no disponibilidad de los datos brutos en un gran porcentaje de estudios encontrados, se considero imposible la realización del metaanálisis.

4. Discusión

Los síntomas urinarios del tracto bajo son una problemática común en los pacientes con EM, los cuales tienden a aumentar en prevalencia y severidad con el tiempo, encontrando una prevalencia de hasta el 100% en pacientes con 10 años de diagnóstico (55). Adicionalmente, estos síntomas están asociados a un deterioro marcado en la calidad de vida, independiente a la afectación de la enfermedad en otros dominios (56, 57). A pesar de la disponibilidad de terapias farmacológicas para el manejo de los SUTB en pacientes con disfunción neurogénica del tracto urinario inferior, la tasa de respuesta no es uniforme y en muchos casos están asociadas a efectos adversos severos, que obligan a la suspensión del tratamiento (26). Terapias alternativas basadas en la neuroestimulación y el fortalecimiento del piso pélvico son tratamientos emergentes que se han presentado en los últimos años como alternativas, aunque la evidencia aún es inmadura.

Figura 2. Evaluación sesgos JBI ensayos clínicos aleatorizados

Ferreira et al 2015	+	+	+	?	-	+	?	+	+	+	+	+	+
Gasparda et al 2014	+	+	+	?	?	+	?	+	+	+	+	+	+
Lucio et al 2016	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Lucio et al 2010	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Lucio et al 2011	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Marzouk et al 2022	+	+	+	-	-	+	?	+	+	+	+	+	+
McClurg et al 2008	+	?	+	+	?	+	?	+	+	+	+	+	+
McClurg et al 2006	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cuevas et al 2020	+	-	+	-	-	+	?	+	+	+	+	+	+
Silva et al 2019	+	?	+	?	-	-	?	+	+	+	+	+	+
Zonic-Imamovic et al 2019	?	?	?	-	?	+	?	+	+	+	+	+	+
	Aleatorización verdadera	Asignación oculta	Similitud de grupos	Cegamiento participantes	Tratamiento homogéneo de grupos	Cegamiento de evaluadores	Medida homogénea desenlaces	Seguimiento homogéneo de grupos	Análisis en grupo aleatorización	Análisis estadístico adecuado	Diseño experimental		

Tras nuestra revisión sistemática de la literatura se encontraron múltiples estudios que investigaron el rol de la TPP en sus diferentes modalidades, la EMTC y la EENTP para el manejo de los síntomas de almacenamiento e incontinencia. En contraste, un único estudio evaluó el uso del scanner de vejiga para determinar la frecuencia de cateterismos intermitentes, en pacientes con síntomas de vaciamiento severos. A pesar del rol de la urodinamia para la objetivación de síntomas urinarios, no todos los estudios incluyeron esta modalidad para la evaluación de desenlaces y se valieron del uso de cuestionarios estandarizados.

Figura 3. Evaluación sesgos JBI Ensayos clínicos no aleatorizados

Amarengo et al 2003	+	-	?	-	+	+	+	+	+
Centonze et al 2007	+	-	+	-	+	+	+	+	+
Ridder et al 1997	+	?	-	-	?	+	+	+	+
De Seze et al 2011	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Gobbi et al 2011	+	?	+	-	-	+	+	+	+
Kabay et al 2008	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Khavari et al 2022	+	+	+	-	-	+	+	+	+

Claridad causa y efecto
 Similitud de participantes
 Tratamiento homogéneo participantes
 Presencia de grupo control
 Cegamiento administradores intervención
 Toma de múltiples medidas pre y post exposición
 Seguimiento homogéneo
 Medida homogénea desenlaces
 Medición confiable
 Análisis estadístico adecuado

Los 7 ECAs que evaluaron el rol de la TPP investigaron tanto el rol del biofeedback, la EE perineal, intravaginal o anal y el rol del acompañamiento de la fisioterapeuta. Los métodos utilizados para la evaluación de la incontinencia fueron diversos, por lo que la comparación directa entre los estudios incluidos no fue posible. Tres de los estudios usaron el pad-test por 24 horas, mientras que 5 estudios usaron cuestionarios validados para este fin, dentro de los que se encuentran el OAB-V8, IPSS, OABQ-SF y OAB. Esta diversidad en los métodos de evaluación fue aún mayor para la evaluación en la calidad de vida, siendo el cuestionario Qualiveen el más usado, en tres de los ensayos clínicos. Otras escalas de calidad de vida usadas fueron la KHQ, IIQ, UDI, ICIQ-SF, entre otros. 5 estudios evaluaron la fuerza de la musculatura pélvica, 4 de estos mediante el esquema PERFECT. La TPP, aun sin biofeedback, mostró una mejoría en la frecuencia y severidad de la incontinencia, además de aumento en la fuerza del piso pélvico, a pesar de no resultar en cambios urodinámicos. Por otro lado, varios estudios evaluaron el rol del biofeedback en las TPP, encontrando una mejoría mayor para el control de la incontinencia y la nocturia, sin encontrar

mejoría en la urgencia urinaria. La fuerza y control de la musculatura del piso pélvico, así como la mejoría en la calidad de vida por cuestionarios validados, fue mayor en este grupo. La EE por su parte, parece tener un rol potenciador, con mayor control de la incontinencia urinaria y mejora en la calidad de vida; sin embargo, esta es una practica no estandarizada que se puede hacer por vía transperineal, intra-anal o vaginal, con parámetros y esquemas de administración que variaron entre estudios. En cuanto al rol de la fisioterapeuta, la literatura mostró que la terapia en casa resulta en una mejoría similar respecto a la incontinencia de urgencia y la calidad de vida, aunque a mayor escala en el grupo supervisado. Adicionalmente, la mejoría asociada a esta terapia parece mantenerse en el tiempo, pues los estudios que hicieron seguimiento posterior a la intervención mostraron resultados positivos hasta 24 semanas después del inicio del estudio.

En cuanto a la EENTP, 4 ensayos clínicos no aleatorizados y 4 ECA se encontraron. 2 estudios se enfocaron en los cambios urodinámicos agudos posterior a una sesión de estimulación percutánea o transcutánea del nervio tibial posterior. Los resultados mostraron cambios desde el primer tratamiento con aumento de la capacidad cistométrica total, disminución del RPM y aumento en el volumen vesical a la primera contracción vesical no inhibida. Además de los cambios urodinámicos agudos, otros estudios también mostraron mejoría en los síntomas urinarios con disminución en la frecuencia, nocturia, urgencia y el número de episodios de incontinencia al día. Un único ensayo clínico aleatorizado comparó el uso del anticolinérgico oxibutinino con la EENTP; aunque la neuroestimulación mostró no inferioridad para el control de algunos síntomas urinarios como la nocturia y la incontinencia urinaria, el manejo farmacológico mostró superioridad en la frecuencia urinaria y una marcada mejoría de la calidad de vida medida por el OABq-SF. Sin embargo, la EENTP fue mejor tolerada y no se asoció a efectos adversos conocidos de los anticolinérgicos, como la resequedad bucal. Por otro lado, al comparar la EENTP con la TPP con EE, el control de la urgencia, nocturia e incontinencia medida por número de episodios o pad-test 24 horas, fueron equivalentes. Tampoco se encontró ninguna diferencia en los parámetros urodinámicos. Sin embargo, al combinar la TPP con la EENTP y compararla con la TPP sin ningún tipo de neuroestimulación (perineal, vaginal o intra-anal), la intervención con neuroestimulación tibial se asocia a una disminución en los episodios de incontinencia de urgencia, mejora de la nocturia y la urgencia urinaria. Esta intervención también parece mejorar parámetros

urodinámicos como el Qmax, el RPM y la capacidad cistométrica máxima; desafortunadamente, hasta el momento ningún estudio evaluó el efecto de esta combinación en la calidad de vida.

El mecanismo exacto de la EENTP para el manejo de la vejiga hiperactiva aun no se ha elucidado completamente, pero se cree que genera una modulación a nivel espinal de reflejos pélvicos mediante la activación de interneuronas inhibitorias (58). El nervio tibial posterior es derivado de las raíces nerviosas de L4-S3, por lo que comparte raíces con los nervios que inervan el tracto urinario y el piso pélvico (59). Joussai et al por su parte sugirieron que el mecanismo de esta terapia es multifactorial generando: disminución en la actividad metabólica local, modulación de los reflejos sacros y una acción supraespinal que induce neuroplasticidad en el puente y el cerebro (60).

A pesar de los resultados prometedores documentados con la EENTP, los estudios encontrados usaron tanto estimulación percutánea como transcutanea con protocolos sin estandarización, con variabilidad en cuanto a la frecuencia, la intensidad y el tiempo de la terapia. Estos factores se deben estudiar en nuevos ensayos clínicos aleatorizados para estandarizar esta terapia y maximizar su efecto sobre la modulación de la sintomatología urinaria en los pacientes con EM. En la actualidad hay varios estudios para el desarrollo de dispositivos implantables, con buenos resultados preliminares (61); la comercialización de estos dispositivos podría reducir las barreras logísticas de la terapia de mantenimiento que en la actualidad obliga al paciente a estar acudiendo a sesiones programadas en el hospital, lo cual puede influir negativamente sobre la adherencia y los costos.

La EMTC es otra terapia que tiene pocos estudios para el manejo de los SUTB en los pacientes con EM, pero dos ensayos clínicos no aleatorizados han mostrado resultados positivos a la fecha. Esta terapia ha mostrado ser beneficiosa independientemente del perfil urodinámico del paciente; esta disminuye el RPM, aumenta el Qmax y el PDetQmax en pacientes con detrusor hipocontractil, pero disminuye el PDetQmax y mantiene una reducción del RPM en pacientes con disinergia detrusor-esfínter. Así mismo, el uso de escalas validadas como la NBSS han mostrado mejoría en su dominio de incontinencia, su valor total y de calidad de vida.

Esta innovadora terapia permite una estimulación nerviosa no invasiva e indolora que busca una estimulación controlada del cerebro mediante cambios electrofisiológicos, bioquímicos y moleculares en las neuronas (62). La estimulación repetitiva es la aplicación terapéutica más frecuente pues induce cambios a largo plazo en la excitabilidad corticoespinal (62). Al realizar estimulación repetitiva sobre las áreas corticales que corresponden a la pelvis se pueden inducir cambios en la neuroplasticidad que modulen la contracción del detrusor, la relajación del esfínter urinaria o la función vesical (63). A pesar de los resultados positivos obtenidos en los estudios encontrados, a la fecha no hay ensayos clínicos aleatorizados que evalúen esta terapia o la comparen con otras modalidades con evidencia de mayor calidad. Es esencial tanto estandarizar los protocolos de esta terapia como general evidencia de mejor calidad para ofrecer esta terapia a los pacientes con EM y SUTB.

Finalmente, aunque en menor proporción, la disinergia detrusor esfínter y el detrusor hipocontractil pueden resultar en síntomas de vaciamiento severo y un RPM elevado en pacientes con EM (64, 65). Los cateterismos intermitentes limpios descritos por Lapidés et al desde 1972 (66) han mostrado una mejoría en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad que ha revolucionado el manejo de la vejiga neurogénica (67, 68). Un único ensayo clínico no aleatorizado evaluó el uso de un scanner vesical para determinar la frecuencia de cateterismos, encontrando una mejoría en volumen por cada cateterismo y disminuyendo el número de episodios de incontinencia.

Interesantemente, a pesar de la aceptación de la NMS para el manejo del tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva idiopática, nuestra revisión sistemática no arrojó ningún ensayo clínico controlado o aleatorizado en pacientes con EM. Sin embargo, una revisión publicada en 2022 por Percolini et al (29) encontró 4 estudios prospectivos y retrospectivos en pacientes con síntomas urinarios del tracto bajo secundarios a EM. Los estudios mostraron un potencial de esta terapia para reducir la frecuencia, urgencia y episodios de incontinencia en individuos con sintomatología de almacenamiento. Así mismo, pacientes con retención urinaria crónica y en manejo con cateterismos intermitentes tuvieron aumento en los volúmenes urinarios y disminución en la frecuencia de cateterismo. Por otro lado, la efectividad de esta terapia para el manejo de trastornos gastrointestinales como la incontinencia fecal o la constipación severa la hace de gran utilidad para el manejo integral de pacientes con EM. La disponibilidad de transductores compatibles con

resonancia magnética probablemente aumente el número de publicaciones relacionadas con esta tecnología y se logre dilucidar más claramente su rol en pacientes con trastornos urinarios y EM.

La estimulación a nivel de la médula espinal es otra terapia que aún no cuenta con ensayos clínicos controlados o aleatorizados que evalúen su efecto sobre los síntomas urinarios en pacientes con EM. La revisión de Percolini et al 2022 reportó los resultados de 6 estudios publicados entre los años 70s y 80s. La calidad de la evidencia encontrada fue pobre y además los resultados fueron heterogéneos, lo que el autor justifica en los bajos números de pacientes reclutados.

Los resultados de nuestro estudio están en línea con varias revisiones sistemáticas y metaanálisis que han evaluado las diferentes terapias por separado en los últimos años. En cuanto a la TPP, una revisión sistemática y un metaanálisis publicados previamente por Yavas et al 2022 (69) y Kajbafvala et al 2022 (70), evaluaron su rol para el manejo de la incontinencia, los síntomas urinarios del tracto bajo y los cambios en la musculatura del piso pélvico. Ambos trabajos coincidieron en encontrar un rol beneficioso de esta terapia en el manejo de la incontinencia y los síntomas de almacenamiento, además de aumento en la fuerza de la musculatura del piso pélvico que resultan en una mejora en la calidad de vida. Una revisión sistemática y metaanálisis publicado por Tahmasbi et al 2023 incluyó 12 estudios, de los cuales únicamente 3 fueron ensayos clínicos aleatorizados. Aunque los resultados fueron prometedores, los autores sugieren interpretar los hallazgos con cautela ante la gran heterogeneidad de los estudios y la ausencia de estudios con seguimiento a largo plazo (71).

Nuestro estudio no estuvo libre de limitaciones. Dentro de la evidencia encontrada, casi la mitad de los estudios fueron ensayos clínicos no aleatorizados, en la que se hizo una comparación de los parámetros urodinámicos, la sintomatología urinaria y la calidad de vida de los pacientes previo y después a la intervención. Adicionalmente, hubo una gran variabilidad en la población de pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados encontrados; algunas de las publicaciones incluyeron únicamente mujeres, mientras que otros se limitaron a incluir pacientes con síntomas refractarios al manejo de primera línea y otros permitieron el uso de terapia farmacológica en concomitancia con la intervención estudiada. Finalmente, los estudios con intervenciones basadas en neuroestimulación eléctrica o magnética tenían variabilidad en los protocolos de las terapias.

Todos estos factores indiscutiblemente pueden servir como factores de confusión que influyen sobre los resultados obtenidos.

5. Conclusión

La EM es una patología que puede afectar cualquier localización del sistema nervioso central, presentándose con una gran variabilidad de síntomas, incluyendo disfunción neurogénica del tracto urinario inferior con diferentes perfiles urodinámicos. A pesar de la disponibilidad de terapias farmacológicas, un porcentaje de pacientes no responde a estos tratamientos o los abandona por efectos adversos secundarios. Dentro de las intervenciones no farmacológicas disponibles, tanto la neuroestimulación del nervio tibial posterior, como la terapia de piso pélvico, especialmente con biofeedback o electroestimulación concomitante, son alternativas que han mostrado resultados prometedores para el manejo de la incontinencia de urgencia, la nocturia y los síntomas de almacenamiento, con fortalecimiento de la musculatura del piso pélvico y mejora en la calidad de vida. Hacen falta ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente las diferentes modalidades, así como estandarización de los parámetros y esquemas de tratamiento, además de la investigación de otras modalidades como la neuromodulación sacra y espinal.

A. Anexo 1: Estrategia de búsqueda

La siguiente combinación de términos fue utilizada como estrategia de búsqueda en todas las bases de datos:

(Multiple sclerosis[all fields] OR Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[all fields] OR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive[all fields] OR Neuromodulation[all fields] OR Transcutaneous Electric Stimulation[all fields] OR Percutaneous Electric Nerve Stimulation[all fields] OR Transdermal Electrostimulation[all fields] OR Percutaneous Neuromodulation Therapy[all fields] OR Percutaneous Electrical Neuromodulation[all fields] OR Posterior tibial nerve stimulation[all fields] OR Sacral neuromodulation[all fields] OR Pelvic floor muscle training[all fields] OR Pelvic floor training[all fields] OR Pelvic floor exercise[all fields] OR Electrical stimulation[all fields] OR Transcranial magnetic stimulation[all fields] OR Intravaginal electrical stimulation[all fields] OR Catheterization[all fields] OR Intermittent self-catheterization[all fields]) AND (Urinary incontinence[all fields] OR Urge urinary incontinence[all fields] OR Stress urinary OR incontinence[all fields] OR Urinary frequency[all fields] OR Nocturia[all fields] OR Neurogenic bladder[all fields] OR Neurogenic detrusor overactivity[all fields] OR Neurogenic lower urinary tract dysfunction[all fields] OR Bladder dysfunction[all fields] OR Bladder rehabilitation[all fields] OR Lower urinary tract symptoms[all fields] OR Lower urinary tract dysfunction[all fields] OR Overactive bladder[all fields] OR Detrusor overactivity[all fields]).

Anexo 2: Tabla extracción de datos

Estudio	Intervención	N	Población	Parámetros urodinámicos	Incontinencia y Síntomas Urinarios	Fuerza Piso Pélvico	Calidad de Vida
Ensayo Clínicos Aleatorizados							
Lúcio et al 2010 (1)	Terapias piso pélvico sin biofeedback o electroestimulación vs no terapia	27	Mujeres con EM > 18 años EDSS < 6.5	<p>Capacidad cistométrica máximo No diferencia estadísticamente significativa</p> <p>Qmax No diferencia estadísticamente significativa</p> <p>RPM No diferencia estadísticamente significativa</p> <p>Compliance vesical No diferencia estadísticamente significativa</p> <p>Hiperactividad detrusor No diferencia estadísticamente significativa</p> <p>PDet al Qmax No diferencia estadísticamente significativa</p>	<p>Pad test 24 horas Cambio promedio de -83g vs +5g, p=0.0001</p> <p>Numero de pads Cambio promedio de -1.46 vs -0.14, p=0.0159</p> <p>Nocturia Cambio en numero de micciones de 1.92 vs -0.08, p<0.0001</p>	<p>Criterios PERFECT Power 2 vs 3 (P = 0.0026) Endurance 8 vs 3 (P < 0.0001) Repetitions 9 vs 3 (P < 0.0001) Fast contractions 9 vs 4 (P < 0.0001)</p> <p>Mejoría estadísticamente significativa en todos los dominios</p>	
Lúcio et al 2011 (2)	Terapias piso pélvico sin biofeedback o electroestimulación	35	Mujeres con EM > 18 años EDSS < 6.5		<p>OAB-v8 Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos: -20 vs +1 p<0.0001</p>		<p>SF-36 No diferencia estadísticamente significativa</p> <p>ICIQ-SF Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos: -7 vs +1 p=0.0003</p> <p>Qualiveen Diferencia estadísticamente significativa en dominio de síntomas urinarios sobre calidad de vida: -0.9 vs +0.55 p=0.0001</p> <p>Diferencia (mejoría) estadísticamente significativa en calidad de vida general p=0.0443</p>
Pérez et al 2020 (3)	Terapias de piso pélvico con asistencia por fisioterapia	40	Hombres y mujeres con EM Mini-mental State Examination > 24 EDSS < 6.5 Función vesical 0-4		<p>Incontinencia en 24 horas Control 3.6 ± 2.7 vs 1.6 ± 2.7 (-2.0 ± 1.4; -67.9 ± 41.4%), p=0.001 Intervención 3.3 ± 1.7 vs 0.7 ± 1.0 (-2.6 ± 1.4; -77.5 ± 47.4%), p=0.001 No diferencia estadísticamente significativa entre grupos p=0.210</p> <p>Severidad Incontinencia Grupo control cambios de -3.0 ± 2.9, p=0.001 Grupo intervención cambio de -4.6 ± 2.2, p=0.001 Diferencia estadísticamente significativa 1.58 (0.08, 3.25), p=0.032</p> <p>OABQ-SF Grupo control cambio de -11.1 +/- 13.2, p=0.003 Grupo intervención cambio de -16.6 ± 7.9, p=0.001 No diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5.55 (-1.37, 12.47), p=0.295</p>		<p>QoL (ICIQ-SF) Grupo control cambio de -1.6 ± 1.7, p=0.001 Grupo intervención cambio de -2.3 ± 1.4, p=0.001 No diferencia estadísticamente significativa entre grupos 0.70 (-0.31, 1.70), p=0.113</p> <p>QoL (OABQ-SF) Grupo control cambio de 5.2 ± 4.8, p=0.001 Grupo intervención cambio de 8.0 ± 8.7, p=0.001 No diferencia estadísticamente significativa entre grupos -2.82 (-7.42, 1.79), p=0.569</p>

<p>Ferreira et al 2016 (4)</p>	<p>Terapia de piso pélvico con electroestimulación perineal por 6 meses</p>	<p>Mujeres con EM > 18 años SUTB por > 6 meses EDSS < 6 No uso previo de anticolinérgicos</p> <p>24</p>	<p>OAB-V8 -13 vs -22, p = 0,039</p>	<p>Criterios PERFECT Power 0.09 vs 0.49 Endurance 0.08 vs 2.08 Contracciones rápidas 0.25 vs 2.5 Mejoría estadísticamente significativa en todos los dominios p<0.001</p>	<p>Cambio en Qualiveen Questionnaire Incontinencia -0.92 vs -1.24 con disminución en ambos grupos Restricciones -0.44 vs -1.15 con disminución en ambos grupos con diferencia entre grupos P = 0.031 Temor -0.7 vs -0.72 con disminución en ambos grupos impactó sobre vida diaria -0.78 vs -0.95 con disminución en ambos grupos General -0.7 vs -0.87 con disminución en ambos grupos</p> <p>Cambio en Hospital Anxiety and Depression questionnaire No hubo diferencia estadísticamente significativa en dominio de ansiedad o depresión</p>
<p>Silva Ferreira et al 2019 (5)</p>	<p>Terapia de piso pélvico con electroestimulación intravaginal</p>	<p>Mujeres con EM > 18 años SUTB > 6 meses EDSS < 6.5 Tratamiento previo con anticolinérgicos Tratamiento previo con ejercicios piso pélvico</p> <p>30</p>	<p>Cuestionario OAB Control 22.0 ± 10.0 vs 9.0 ± 18.0, p=0.008 Electroestimulación 24.0 ± 8.5 vs 5.0 ± 5.0, p=0.001 Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos p = 0.014</p>	<p>Criterios PERFECT Grupo control sin diferencias estadísticamente significativas 2.0 ± 2.0 vs. 2.0 ± 1.0, p=0.317 Grupo intervención sin diferencias estadísticamente significativas 2.0 ± 2.0 vs 2.0 ± 1.0, p=0.999 No hubo diferencia entre los dos grupos, p=0.642</p> <p>Endurance Grupo control sin diferencias estadísticamente significativas 3.0 ± 0.7 vs. 3.0 ± 1.0, p=0.317 Grupo intervención sin diferencias estadísticamente significativas 5.0 ± 4.0 vs 5.0 ± 8.0, p=0.109 No hubo diferencia entre los dos grupos, p=0.072</p> <p>Repeticiones Grupo control sin diferencias estadísticamente significativas 5.0 ± 0.0 vs. 5.0 ± 2.0, p=0.999 Grupo intervención sin diferencias estadísticamente significativas 5.0 ± 1.5 vs 5.0 ± 2.0, p=0.063 Hubo diferencia entre los dos grupos, p=0.025</p> <p>Contracciones rápidas Grupo control sin diferencias estadísticamente significativas 5.0 ± 1.0 vs. 5.0 ± 1.5, p=0.317 Grupo intervención con diferencia estadísticamente significativa 6.0 ± 3.5 vs 7.5 ± 5.0, p=0.042 No hubo diferencia entre los dos grupos, p=0.098</p>	<p>Qualiveen <i>Inconveniencia</i> Grupo control diferencia estadísticamente significativa 0.7 ± 0.6 vs 0.1 ± 0.5, p=0.041 Grupo intervención diferencia estadísticamente significativa 1.1 ± 1.4 vs 0.1 ± 0.3, p=0.001 No se encontró diferencia entre los dos grupos, p=0.798</p> <p><i>Restricciones</i> Grupo control sin diferencias estadísticamente significativas 0.7 ± 0.6 vs 0.4 ± 0.5, p=0.115 Grupo intervención diferencia estadísticamente significativa 1.4 ± 1.5 vs 0.4 ± 0.7, p=0.007 No se encontró diferencia entre los dos grupos, p=0.892</p> <p><i>Impacto en vida diaria</i> Grupo control sin diferencias estadísticamente significativas 0.7 ± 0.6 vs 0.4 ± 0.5, p=0.260 Grupo intervención diferencia estadísticamente significativa 1.2 ± 1.6 vs 0.4 ± 0.2, p=0.004 No se encontró diferencia entre los dos grupos, p=0.566</p> <p><i>Miedo</i> Grupo control sin diferencias estadísticamente significativas 0.9 ± 0.5 vs 0.5 ± 0.6, p=0.248 Grupo intervención diferencia estadísticamente significativa 1.0 ± 1.1 vs 0.3 ± 0.5, p=0.003 No se encontró diferencia entre los dos grupos, p=0.085</p> <p><i>QoL general</i> Grupo control sin diferencias estadísticamente significativas -0.4 ± 0.4 vs -0.3 ± 0.5, p=0.243 Grupo intervención diferencia estadísticamente significativa 1 -0.6 ± 0.7 vs 0.2 ± 0.9, p=0.001 Diferencia entre los dos grupos, p=0.022</p>

<p>McClurg et al 2006 (6)</p>	<p>Terapia de piso pélvico con biofeedback y estimulación neuromuscular eléctrica, ejercicios de piso pélvico con biofeedback</p>	<p>Mujeres con diagnóstico de EM > 18 EDSS < 7.5 SUTB por urodinamia o clínica</p>	<p>Uroflujometría Grupo 1 sin cambios en Qmax o RPM a la semana 9 con mejora del Qmax y disminución del RPM a la semana 24 Grupo 3 mejoría de Qmax y disminución de RPM a la semana 9 y 24 Mejoría de Q max estadísticamente significativa entre 1 vs 30, p=0.045 a la semana 9 y a la 24 p=0.049</p>	<p>Incontinencia 24 horas promedio Control disminución del 12%, p=0.687 Grupo 2 disminución del 45%, p=0.074 Grupo 3 disminución del 68%, p=0.002 Diferencia estadísticamente significativa entre control y grupo 3, p=0.014 A las 16 semana se mantuvo la reducción en grupos 2 (45% p=0.044) y 3 (70% p=0.003) A la semana 24 se mantuvo la reducción en grupos 2 (58% p=0.028) y 3 (76% p=0.003) con diferencia estadísticamente entre grupos 1 y 2, 1 y 3 Pad test 24h Grupo control reducción del 29%, p=0.195 Grupo 2 reducción del 55%, p=0.154 Grupo 3 reducción del 74%, p=0.124 Reducción estadísticamente significativa entre grupos 1 vs 3 (p=0.001) y 2 vs 3 (p=0.001) A la semana 16 la reducción empeoró en el grupo 2 (12%, p=0.465), se mantuvo en el grupo 3 (65%, p=0.276) y mejoró en el grupo 3 (77%, p=0.176) con diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 vs 3 (p=0.001) A la semana 24 el patrón se mantuvo con diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 vs 3 (p=0.001) y 1 vs 2 (p=0.020) Frecuencia urinaria No hubo mejoría en ningún grupo Nocturia Reducción en todos los grupos, p=0.035</p>	<p>Incontinencia 24h promedio Mejoría en grupo control 2 vs 1 (diferencia -1), p<0.001 Mejoría en grupo intervención 2 vs 0.25 (diferencia -1.75), p<0.001 Diferencia estadísticamente significativa entre grupos al final del tratamiento (9 semanas), p=0.028 Diferencia no persiste a las semanas 16 y 24, p=0.535 Pad test 24 horas Diferencia estadísticamente significativa entre grupos al final del tratamiento (9 semanas), p=0.001 Diferencia persiste a las semanas 16 y 24, p=0.012 Incontinence Impact Questionnaire Mejoría superior en grupo de intervención en dominio de síntomas de almacenamiento, p=0.043 IPSS Mejoría en grupo control, p=0.001 Mejoría en grupo intervención, p=0.001 NO hubo diferencia entre los dos grupos, p=0.132</p>	<p>KHQ Mejoría en escala de severidad de síntomas en grupo 2 y 3, p =0.034 IIC Grupo 1 deterioro de todos los dominios p=0.116 Grupo 2 mejoría en todos los dominios p=0.274 y mejoría en total p=0.001 Grupo 3 mejoría en todos los dominios menos viaje y en total p=0.003 Diferencias estadísticamente significativas en todos dominios entre grupos 1 y 3, p=0.050 y en valor total p=0.027 Semana 24 grupo 1 retorno a valores iniciales, grupos 2 y 3 mantuvieron mejoría, persistencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, p =0.003 UDI Grupo 1 no diferencias estadísticamente significativas a la semana 9, p=0.071 Grupo 2 mejoría en subescalas (p=0.035) y valor total (p=0.001) Grupo 3 mejoría en subescalas (p=0.035) y valor total (p=0.001) Diferencias estadísticamente significativas entre grupo 1 vs 3 en valor total y síntomas de estrés (p=0.029); 1 vs 2 en subescala de síntomas irritativos (p=0.008) Grupos 2 y 3 mantuvieron cambios a la semana 24 p=0.025 MsQoL-54 Mejoría en dominio cognitivo en grupo 3 en todos los momentos de evaluación (p=0.016) Mejoría en el dominio emocional y de bienestar en grupos 2 y 3 a la semana 24 p=0.027</p>	<p>Poder de musculatura pélvica Grupo 1 mejoría 0.7, p=0.0006 Grupo 2 mejoría 1, p=0.0001 Grupo 3 mejoría 1, p=0.0001 Diferencias no estadísticamente significativas p=0.066 Relación se mantuvo a la semana 24 sin encontrar diferencia entre grupos Endurance en musculatura pélvica Grupo 1 mejoría 2s, p=0.008 Grupo 2 mejoría 7s, p=0.002 Grupo 3 mejoría 6.5s, p=0.0001 Diferencias estadísticamente significativas entre grupo 1 vs 3 p=0.007 y 1 vs 2 p=0.004 Disminución a la semana 24 pero manteniendo diferencias estadísticamente significativas entre grupo 1 vs 3 p=0.002 y 1 vs 2 p=0.002</p>	<p>McClurg et al 2008 (7) Ejercicios de piso pélvico con biofeedback y estimulación neuromuscular eléctrica</p>	<p>Hombres y mujeres con EM > 18 años EDSS < 7.5 SUTB por clínica o incontinencia No tratamiento para crecimiento prosiático</p>	<p>Uroflujometría Diferencia estadísticamente significativa entre grupos al final del tratamiento (9 semanas) en cuanto a volumen miccional (101 +/-87 a 192 +/- 116 vs 107 +/-65 a 145 +/-75) y RPM, p=0.036</p>	<p>Escala de Oxford Mejoría en grupo control, p=0.001 Mejoría en grupo intervención, p=0.001 No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos, p=0.214</p>	<p>MsQoL-54 Mejoría en dominio cognitivo en grupo 3 en todos los momentos de evaluación (p=0.016) Mejoría en el dominio emocional y de bienestar en grupos 2 y 3 a la semana 24 p=0.027</p>
-------------------------------	---	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

Nervioestimulación Nervio Tibial						
Ensayo Clínicos no Aleatorizados						
Amaranco et al 2003 (8)	Electroestimulación Nervio Posterior transcutánea única sesión	44	Hombres y mujeres con distúnción neurológica tracto inferior SUTB o incontinencia por clínica con cambios en urodinamia de contracciones vesicales no inhibidas 13 pacientes con EM, 15 con lesión medular	Capacidad cistométrica máxima 222 +/- 129.5 vs 277.4 +/- 117.9, p<0.0001 Volumen vesical a 1 CNI 162.9 +/- 96.4 ml vs 232.1 +/- 115.3, p<0.001	-	-
Kabay et al 2008 (9)	Electroestimulación Nervio Posterior percutánea Única sesión	29	Hombres y mujeres con EM SUTB por clínica y urodinamia Ausencia de disinergia detrusor esfínter, lesiones nerviosas periféricas, crecimiento prostático marcado, cistolitiasis	Capacidad cistométrica máxima 193.93 +/-9.90 vs 286.48 +/-9.09, p<0.001 Volumen vesical a 1 CNI 138 +/- 6.36 vs 230.5 +/-18.89, p<0.001	-	-
de Sèze et al 2011 (10)	Electroestimulación Transcutánea Nervio Posterior diaria por 20 minutos por 90 días	70	Hombres y mujeres con EM EDSS < 7 SUTB refractarios a manejo con anticolinérgicos Urgencia con tiempo <5 min No marcappasos o protesis	D0 vs D30 Urgencia severa 51% vs 18.8%, p<0.001 Urgencia minutos 8.5 vs 11.6, p<0.001 Micciones 11.3 vs 8.6, p <0.001 Escapes 5.8 vs 2.8, p<0.001 % pacientes continentales 25.7% vs 44.9% p=0.005 MHU total 10.3 vs 7.0, p<0.001 MHU urgencia 2.7 vs 2.2, p=0.001 MHU frecuencia 1.3 vs 0.9, p=0.008 D0 vs D90 Urgencia severa 51% vs 24.2%, p<0.001 Urgencia minutos 8.5 vs 13.3, p<0.001 Micciones 11.3 vs 8.9, p <0.001 Escapes 5.8 vs 3.1, p=0.002 % pacientes continentales 25.7% vs 47% p=0.005 MHU total 10.3 vs 7.9, p<0.001 MHU urgencia 2.7 vs 2.4, p=0.023 MHU frecuencia 1.3 vs 1.0, p=0.029 Capacidad cistométrica máximo 297.9 ml vs 336.6, p>0.05 RPM 132.8 ml vs 116.9, p>0.05	-	D0 vs D30 ISPU 1.6 vs 1.4, p=0.001 Carga social 6.6 vs 5.3, p <0.001 Carga psicológica 5.9 vs 4.8, p<0.001 D0 vs D90 ISPU 1.6 vs 1.4, p=0.01 Carga social 6.6 vs 5.6, p <0.001 Carga psicológica 5.9 vs 5.1, p=0.005
Gobbi et al 2011 (11)	Electroestimulación Percutánea Nervio Posterior semanalmente por 30 minutos por 12 semanas	21	Hombres y mujeres con EM SUTB por clínica Síntomas refractarios a terapia conductual o anticolinérgicos por 3 meses Intolerancia a terapia farmacológica	RPM 98 +/-124 ml vs 43 +/-45 ml, p=0.002 Volumen miccional 182 ml vs 225 ml, p=0.003	-	Mejoría en dominios de KHQ questionnaire (p < 0.05)

Ensayos Clínicos Aleatorizados					
Zonić- Imamović et al 2019 (12)	Electroestimulación transcutánea de nervio tibial posterior vs oxbutinino	60	Hombres y mujeres con EM vejiga hiperactiva por urodinamia con capacidad cistométrica menor a 300ml Ausencia de lesiones nerviosas periféricas, disinergia detrusor esfínter	<p>OAB-q SF - síntomas urinarios Control 61.9±6 vs 32.4±14.8 , p<0.001 Intervención 61.2±14.6 vs 50.8±12.3, p=0.004 Diferencia estadísticamente significativa a favor de control con p<0.001</p> <p>Frecuencia urinaria 7.5±2.8 vs 9.4±3.4, mejora estadísticamente significativa en grupo control con p=0.021</p> <p>Nocturia, incontinencia urinaria diurna o nocturna Sin diferencias estadísticamente significativas p=0.079, 0.112, 0.719 respectivamente</p> <p>Pad test 24 horas Mejoría con parámetros pre- tratamiento en todos los grupos (Control, electroestimulación, electroestimulación tibial); no diferencia entre grupos p=0.16</p> <p>Numero de episodios de urgencia e incontinencia de urgencia Disminución de numero de episodios en todos los grupos (Control, electroestimulación, electroestimulación tibial)</p> <p>Episodios de vaciación Disminución de numero de episodios en grupo de electroestimulación y grupo de electroestimulación + electroestimulación tibial)</p> <p>Episodios de vaciamiento incompleto Disminución de numero de episodios en grupo de electroestimulación y grupo de electroestimulación + electroestimulación tibial)</p> <p>Nocturia Disminución de numero de episodios en grupo de electroestimulación y grupo de electroestimulación + electroestimulación tibial)</p>	<p>OAB-q SF - calidad de vida Control 27.8±13.7 vs 56.1±17.3, p<0.001 Intervención 28.5±12.6 vs 38.3±11.4, p=0.003 Diferencia estadísticamente significativa a favor de control con p<0.001</p>
Lúcio et al 2016 (13)	Terapia de piso pélvico vs terapia de piso pélvico con electroestimulación pélvica vs terapia de piso pélvico con electroestimulación transcutánea tibial posterior	30	Mujeres con EM > 18 años EDSS < 6.5 SUTB con OAB-V8 ≥9	<p>Capacidad Cistométrica Máxima Ejercicios 300 (180-550) vs 310 (200- 500) Electroestimulación 300 (200-400) vs 300 (200-350) Electroestimulación tibial 300 (200- 380) vs 300 (250-500)</p> <p>RPM Ejercicios 97.5 (0-286) vs 74 (0-207) ml Electroestimulación 138 (0-215) vs 10 (0-72) ml Electroestimulación tibial 100 (0-220) vs 42 (0-100) ml Mejoría estadísticamente significativa en grupo de electroestimulación y electroestimulación tibial; no diferencias entre tratamientos</p> <p>Gmax Ejercicios 8 (5-23) vs 11 (8-20) Electroestimulación 8.5 (4-24) vs 17.5b (10-25) p=estadísticamente significativa Electroestimulación tibial 10 (3-23) vs 15b (10-24) *no diferencias entre grupos</p>	<p>OAB-V8 Disminución en todos los grupos; electroestimulación mejoría estadísticamente significativa en comparación con control p<0.01 y electroestimulación tibial p<0.01</p> <p>ICI-Q-SF Disminución scores en todos los grupos; no diferencias estadísticamente significativas entre grupos</p> <p>Qualiveen Mayor mejoría en grupo de electroestimulación en dominio SIUP, p=0.01 No diferencia en puntajes globales</p>

<p>Gaspard et al 2014 (14)</p>	<p>Electroestimulación Nervio Posterior transcutánea vs terapia de piso pélvico con biofeedback</p>	<p>31</p> <p>Hombres y mujeres con EM > 18 años EDSS < 7 SUTB por clínica Ausencia de terapia piso pélvico en últimos 6 meses</p>	<p>-</p>	<p>Comparación entre terapias No diferencia en escala de vejiga hiperactiva p=0.532 ni episodios de urgencia p=0.788</p> <p>Ejercicios Piso Pélvico (al finalizar tratamiento y 6 meses después - medianas) Hiperactividad vesical -6 y -4, p=0.002 Episodios urgencia -2.3 y -1.5, p=0.006</p> <p>Estimulación tibial transcutánea (al finalizar tratamiento y 6 meses después - medianas) Hiperactividad vesical -3 y -4, p<0.001 Episodios urgencia -2.3 y -1.6, p=0.031</p>	<p>Comparación entre terapias No diferencia en QoL SF-Qualiveen global p=0.197 ni otros dominios, única diferencia en dominio de temor p=0.040</p> <p>Ejercicios Piso Pélvico (al finalizar tratamiento y 6 meses después - medianas) SF-Qualiveen total -1 y -0.687, p=0.004 Dominio molestias -1 y -0.5, p=0.004 Dominio temor -2 y -1.25, p<0.001 Dominio actividades diarias -0.750 y -0.750, p=0.147 Dominio inconvenientes 0 y +0.250, p=0.301</p> <p>Estimulación tibial transcutánea (al finalizar tratamiento y 6 meses después - medianas) SF-Qualiveen total -1 y -0.875, p=0.001 Dominio molestias -1 y -0.5, p=0.006 Dominio temor 0 y -0.5, p=0.018 Dominio actividades diarias -1 y -1, p=0.002 Dominio inconvenientes 0 y 0, p=0.019</p>	
<p>Marzouk et al 2022 (15)</p>	<p>Régimen de terapia de piso pélvico + neuroestimulación transcutánea de nervio tibial posterior sesiones de 45-50 minutos, 3 veces por semana por 4 semanas</p>	<p>40</p> <p>Hombres con EM EDSS 2-6 SUTB refractarios a manejo conservador Discontinuidad de B3 agonistas o anticolinérgicos</p>	<p>Capacidad Cistométrica Máxima Control 279.75 ± 35.71 vs 351 ± 42.53 (Diferencia 71/25%), p=0.001 Intervención 267.5 ± 34.51 vs 394.5 ± 35.91 (Diferencia 127/47%), p=0.001 Diferencia p=0.001</p> <p>RPM Control 189.5 ± 17.91 vs 135.5 ± 22.82 (Diferencia 54/28.5%), p=0.001 Intervención 184 ± 19.84 94 ± 16.98 (Diferencia 90/49%), p=0.001 Diferencia p=0.001</p> <p>Compliance vesical Mejoría en grupo control 25.3 ± 4.76 vs 33.5 ± 3.69 (diferencia -8.2/32%), p=0.001 Mejoría en grupo intervención 26.15 ± 3.61 vs 42.2 ± 2.68 (diferencia -16.1/62%), p=0.001 Diferencia estadísticamente significativa entre grupos p=0.001</p> <p>Omex Mejoría en grupo control 9.55 ± 1.66 vs 11.6 ± 1.69 (diferencia -2/21.5%), p=0.001 Mejoría en grupo intervención 9.9 ± 1.48 vs 13.95 ± 1.31 (diferencia -4.05/41%), p=0.001 Diferencia estadísticamente significativa entre grupos p=0.001</p>	<p>Frecuencia diurna Mejoría en grupo control 10.15 ± 1.59 vs 5.45 ± 1.09 (Diferencia 4.7) p<0.001 Mejoría en grupo intervención 10.25 ± 1.54 vs 5.4 ± 0.82 (Diferencia 4.85) p<0.001 No diferencia entre grupos</p> <p>Frecuencia nocturna Mejoría en grupo control 4.2 ± 1.19 vs 3.05 ± 1.09 (Diferencia 1.5) p<0.001 Mejoría en grupo intervención 4.3 ± 1.26 vs 1.65 ± 0.83 (Diferencia 2.65) p<0.001 Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos p<0.01</p> <p>Urgencia urinaria Mejoría en grupo control 3.35 ± 1.18 vs 2.25 ± 0.71 (Diferencia 1.1) p<0.001 Mejoría en grupo intervención 3.1 ± 1.11 vs 1.2 ± 0.52 (Diferencia 1.9) p<0.001 Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos p<0.01</p> <p>Incontinencia de urgencia Sin mejoría en grupo de control 2.65 ± 1.34 vs 2.25 ± 1.06 (Diferencia 0.4) p=0.36 Mejoría en grupo intervención únicamente 2.9 ± 1.61 vs 1.5 ± 0.76 (Diferencia 1.4) p=0.002 Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos p<0.01</p> <p>OABS Mejoría estadísticamente en mediana post tratamiento entre ambos grupos, p<0.001</p>		

Otras terapias						
Ensayos Clínicos no Aleatorizados						
Centonze et al 2007 (16)	Estimulación magnética transcranial 5 veces por semana por 2 semanas	10	Hombres y mujeres con EM Espasticidad en miembros inferiores SUTB por clínica	<p>DO/DS Disminución PDetQmax 47 vs 32 cmH2O, P=0.11 Reducción RPM 190 vs 20 mL, P=0.11</p> <p>DH Reducción RPM 175 vs 22.5, P=0.04 Aumento Qmax 11 vs 14.5 mL/s, P = 0.06 Aumento PDetQmax 14 vs 24.5 cmH2O, P=0.03</p>	-	-
Khavari et al 2022 (17)	Estimulación magnética transcranial a corteza motora por 5 sesiones semanales de 40 minutos por 2 semanas	10	Mujeres con EM >18 años SUTB por clínica de >3 meses	<p>Capacidad Cistometrica Máxima 381 vs 317 ml, p=0.3</p> <p>RPM 193.1 vs 98 ml, p=0.014</p> <p>%RPM 54% vs 29%, p=0.004</p> <p>Volumen miccional 118 vs 218.8, p=0.450</p> <p>Qmax 22.2 vs 31 ml/s, p=0.186</p>	Escalas sin diferencias estadísticamente significativas UDI-6, p=0.130 IIQ-7, p=0.123 AUASS, p=0.051 HAM-A, p=0.700 HAM-D, p=0.307 HDAS (ansiedad), p=0.876 HDAS (depresión), p=0.576	NBSS QoL 3 vs 2, p=0.025
De Ridder et al 1997 (18)	Uso de scanner de vejiga para guiar cateterismos	25	Hombres y mujeres con EM Programa de cateterismos intermitentes	<p>Volumen cateterismos Mediana 245 cc (260.8 +/- 154.5 cc vs 316 (297.5 +/-138.9 cc) p < 0.001</p> <p>Episodios incontinencia 69 vs 39 p<0.05</p>	-	Mejoría de FIM en 13/25 pacientes

Bibliografía

1. Gaviria M, Ortiz PA, Rueda KP, et al. Herramientas para la evaluación integral de la función sexual en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurologia*. 2020; 38 (3):197-205
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018; 391: 1622-1636.
3. Seddone S, Maturano M, Bientinesi R, et al. Lower urinary tract disorders in multiple sclerosis patients: prevalence, clinical features, and response to treatments. *Neurology and urodynamics*. 2021; 40:1500-1508.
4. Al Dandan HB, Coote S y McClung D. Prevalence of lower urinary tract symptoms in people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*. 2020; 22(2):91-99.
5. Moussa M, Chakra MA, Papatsoris AG, et al. Perspectives on urological care in multiple sclerosis patients. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2021; 10 (2): 62-74.
6. De Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: re- view of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13:915-928.
7. Dasgupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs*. 2003; 63:153-166.
8. Aharony SM, Lam O, Corcos J. Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(3-4): E110-E5.
9. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2009; 1: CD005429.
10. Morrow SA, Roseheart H, Sener A, et al. Anti-cholinergic medications for bladder dysfunction worsen cognition in persons with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018; 385: 39-44.
11. Cruce R, Vosoughi R, Freedman MS. Cognitive impact of anticholinergic medication in MS: adding insult to injury? *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2012; 1 (4): 156-161.
12. Nicholas RS, Friede T, Hollis S et al. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1:CD004193
13. Bragg R, Hebel D, Vouri SM et al. Mirabegron: a beta-3 agonist for overactive bladder. *Consult Pharm*. 2014; 29(12):823-837.
14. Welk B, Hickling D, McKibbin M et al . A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2018. 37(8):2810-2817
15. Schurch B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 2005;174(1):196-200.
16. 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(4):644-650.
17. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011;60(4):742-750.
18. Dowson C, Khan MS, Dasgupta P, et al. Repeat botulinum toxin-A injections for treatment of adult detrusor overactivity. *Nat Rev Urol*. 2010;7:661-667.

19. Ni J, Wnag X, Cao N, et al. Is repeat Botulinum Toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity—A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(2):542-553.
20. Honda M, Yokoyama O, Takahashi R, et al. Botulinum toxin injections for Japanese patients with urinary incontinence caused by neurogenic detrusor overactivity: Clinical evaluation of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial with an open-label extension. *Int J Urol*. 2021;28(9):906-912.
21. Thelen J, Zvonarev V, Lam S, et al. Polypharmacy in Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Directions. *Mo Med*. 2021 May-Jun; 118(3): 239–245.
22. Peyronnet B, Krupp LB, Reynolds WS, Gamé X, Amarenco G, Cornu JN, Ryerson LZ, Sammarco CL, Howard JE, Charlson RW, Dmochowski RR, Brucker BM. Nocturia in Patients With Multiple Sclerosis. *Rev Urol*. 2019; 21:63-73.
23. Hahn I. Comparative assessment of pelvic floor function using vaginal cones, vaginal digital palpation and vaginal pressure measurements. *Gynecol Obstet Invest*. 1996; 41 (4): 269–274.
24. Mørkved S. Pelvic floor muscle strength and thickness in continent and incontinent nulliparous pregnant women. *Int Urogynecol J*. 2004; 15 (6): 384–390.
25. Gunnarsson M. Pelvic floor dysfunction. A Vaginal Surface EMG Study in Healthy and Incontinent Women. 2002. Lund University.
26. Çetinel B. Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and Turkish consensus report. *Neurourol Urodyn*. 2013; 32 (8), 1047–1057
27. McClurg D, Lowe-Strong A, Ashe R. The benefits of pelvic floor muscle training in people with multiple sclerosis and lower urinary tract dysfunction. *J Assoc Chart Physiother Women’s Health*. 2008; 103, 21–28.
28. Averbeck MA, Gomes CM. Worldwide Utilization Patterns of Sacral Neuromodulation for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Current Bladder Dysfunction Reports: Springer*. 2016:11 pp. 356-64.27.
29. Pericolini M, Miget G, Hentzen C. Cortical, Spinal, Sacral, and Peripheral Neuromodulations as Therapeutic Approaches for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Multiple Sclerosis Patients: A Review. *Neuromodulation* 2022; 25: 1065–1075.
30. Averbeck MA , Moreno-Palacios J, Aparicio A. Is there a role for sacral neuromodulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? *Int Braz J Urol*. 2020 Nov-Dec;46(6):891-901.
31. Chen A, Kapur A, Mossack S, et al. Initial experience using the Axonics sacral neuromodulation system in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*. 2022;41:1373–1379.
32. Rahnama MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 Oct; 26(11): 1274–1280.
33. Fall M, Lindstrom S. Electrical stimulation: A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 1991; 18(2): 393–407.
34. Guitynavard F, Mirmosayyeb O, Razavi E, et al. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) for lower urinary tract symptoms (LUTSs) treatment in patients with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022; 58: 103392.
35. Bientinesi R, Gandi C, Bassi P. Managing urological disorders in multiple sclerosis patients: a review of available and emerging therapies. *Int Neurourol J*. 2020; 24:118-126

36. Schneider MP, Tornic J, Sýkora R, Abo Youssef N, Mordasini L, Krhut J, Chartier-Kastler E, Davies M, Gajewski J, Schurch B, Bachmann LM, Kessler TM. Alpha-blockers for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn.* 2019; 38:1482-1491.
37. Lúcio AC, Campos RM, Perissinotto MC, Miyaoka R, Damasceno BP, D'ancona CA. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2010 Nov;29(8):1410-3.
38. Lúcio AC, Perissinotto MC, Natalin RA, Prudente A, Damasceno BP, D'ancona CA. A comparative study of pelvic floor muscle training in women with multiple sclerosis: its impact on lower urinary tract symptoms and quality of life. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(9):1563-8
39. Pérez DC, Chao CW, Jiménez LL, Fernández IM, de la Llave Rincón AI. Pelvic floor muscle training adapted for urinary incontinence in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J.* 2020 Feb;31(2):267-275.
40. Ferreira AP, Pegorare AB, Salgado PR, Casafus FS, Christofolletti G. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016 Jan;95(1):1-8.
41. Silva Ferreira AP, de Souza Pegorare ABG, Miotto Junior A, Salgado PR, Medola FO, Christofolletti G. A Controlled Clinical Trial on the Effects of Exercise on Lower Urinary Tract Symptoms in Women With Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019 Sep;98(9):777-782.
42. McClurg D, Ashe RG, Marshall K, Lowe-Strong AS. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(4):337-48.
43. McClurg D, Ashe RG, Lowe-Strong AS. Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis--a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(3):231-7.
44. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, Kerdraon J. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2210-5.
45. Kabay SC, Yucel M, Kabay S. Acute effect of posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis: urodynamic study. *Urology.* 2008 Apr;71(4):641-5.
46. de Sèze M, Raibaut P, Gallien P, Even-Schneider A, Denys P, Bonniaud V, Gamé X, Amarenco G. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurourol Urodyn.* 2011 Mar;30(3):306-11.
47. Gobbi C, Digesu GA, Khullar V, El Neil S, Caccia G, Zecca C. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation as an effective treatment of refractory lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: preliminary data from a multicentre, prospective, open label trial. *Mult Scler.* 2011 Dec;17(12):1514-9.

48. Zonić-Imamović M, Imamović S, Čičkušić A, Delalić A, Hodžić R, Imamović M. Effects of Treating an Overactive Urinary Bladder in Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Med Acad.* 2019 Dec;48(3):271-277.
49. Lúcio A, D'ancona CA, Perissinotto MC, McLean L, Damasceno BP, de Moraes Lopes MH. Pelvic Floor Muscle Training With and Without Electrical Stimulation in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women With Multiple Sclerosis. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016 Jul-Aug;43(4):414-9.
50. Gaspard L, Tombal B, Opsomer RJ, Castille Y, Van Pesch V, Detrembleur C. Kinésithérapie et symptômes du bas appareil urinaire chez des patients atteints de la sclérose en plaques : étude contrôlée randomisée [Physiotherapy and neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients: a randomized controlled trial]. *Prog Urol.* 2014 Sep;24(11):697-707.
51. Marzouk MH, Darwish MH, El-Tamawy MS, Morsy S, Abbas RL, Ali AS. Posterior tibial nerve stimulation as a neuromodulation therapy in treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis: A prospective randomized controlled study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Dec;68:104252.
52. Centonze D, Petta F, Versace V, Rossi S, Torelli F, Prosperetti C, Rossi S, Marfia GA, Bernardi G, Koch G, Miano R, Boffa L, Finazzi-Agrò E. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007 Mar;13(2):269-71.
53. Khavari R, Tran K, Helekar SA, Shi Z, Karmonik C, Rajab H, John B, Jalali A, Boone T. Noninvasive, Individualized Cortical Modulation Using Transcranial Rotating Permanent Magnet Stimulator for Voiding Dysfunction in Women with Multiple Sclerosis: A Pilot Trial. *J Urol.* 2022 Mar;207(3):657-668.
54. De Ridder D, Van Poppel H, Baert L, Binard J. From time dependent intermittent selfcatheterisation to volume dependent selfcatheterisation in multiple sclerosis using the PCI 5000 Bladdermanager. *Spinal Cord.* 1997 Sep;35(9):613-6.
55. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015;14:720– 732.
56. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM An Int J Med.* 2004;97:671–676.
57. Zecca C, Riccitelli GC, Disanto G, et al. Urinary incontinence in multiple sclerosis: prevalence, severity and impact on patients' quality of life. *Eur J Neurol.* 2016;23:1228–1234.
58. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):558-563
59. Walter JS, Wheeler JS, Morgan C, Zaszczurynski P, Plishka M. Measurement of total urethral compliance in females with stress incontinence. *NeurourolUrodyn.* 1993;12:273–276.
60. Joussain C, Denys P. Electrical management of neurogenic lower urinary tract disorders. *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;58:245–250.
61. Vollstedt A, Gilleran J. Update on implantable PTNS devices. *Curr Urol Rep.* 2020;21:28.
62. León Ruiz M, Sospedra M, Arce Arce S, Tejeiro-Martínez J, Benito-León J. Current evidence on the potential therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *Neurologia (Engl Ed).* 2018 Jun 10:S0213-4853(18)30153-1

63. Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, et al. Transcranial magnetic stimulation and bladder function: a systematic review. *Clin Neurophysiol.* 2019;130:2032–2037.
64. de Seze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, Genulf. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007;13:915–928
65. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:245–250.
66. Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 1972;107:458–461
67. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Preference Adherence.* 2012;6:39–48
68. Kessler TM, Ryu G, Burkhard FC. Clean intermittent self-catheterization: a burden for the patient? *Neurourol Urodyn.* 2009;28:18–21
69. Yavas I, Emuk Y, Kahraman T. Pelvic floor muscle training on urinary incontinence and sexual function in people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Feb;58:103538.
70. Kajbafvala M, Ashnagar Z, Lucio A, Firoozeh F, Salehi R, Pashazadeh F, Dadgoo M, Jafari H. Pelvic floor muscle training in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Mar;59:103559.
71. Tahmasbi F, Hosseini S, Hajebrahimi S, Heris RM, Salehi-Pourmehr H. Efficacy of Tibial Nerve Stimulation in Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Among Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urol Res Pract.* 2023 Mar;49(2):100-111.