



ARTÍCULO ORIGINAL

## Tratamiento de la vejiga hiperactiva. Estudio comparativo, experimental, aleatorizado de sulfato de atropina vs dime-tilsulfóxido intravesical en 10 dosis intravesicales

Marcelo Jr. Luna-Rivera, Emilio M. Treviño-Salinas, Lorena Castillo-Sáenz, Myriam Rodríguez, Oscar Vidal-Gutiérrez, Donato Saldívar-Rodríguez, José Gerardo Garza-Leal, Geraldina Guerrero-González, Eloy Cárdenas-Estrada

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Recibido: Enero 2010. Aceptado: Julio 2010

### PALABRAS CLAVE

Dimetilsulfóxido (DMSO); Sulfato de atropina; Urgencia urinaria; Frecuencia urinaria (FU); Nicturia (NICT); Capacidad vesical (CV); México.

### Resumen

**Antecedentes:** La vejiga hiperactiva tiene un efecto negativo significativo sobre la calidad de vida, reflejándose en aislamiento social y depresión. La urgencia urinaria se define como la imperiosa necesidad de micción, un síntoma característico del síndrome de vejiga hiperactiva, los anti-muscarínicos son la primera línea de tratamiento para los síntomas de urgencia-frecuencia, sin embargo se asocian con efectos adversos que limitan su uso.

**Objetivo:** Comparar el resultado de dos tratamientos intravesicales, el sulfato de atropina vs. dimetilsulfóxido (DMSO), para evaluar la efectividad en nicturia, capacidad vesical, frecuencia urinaria, urgencia urinaria y escala en calidad de vida en una muestra de pacientes con diagnóstico de vejiga hiperactiva.

**Métodos:** Se realizó un estudio experimental longitudinal, prospectivo comparativo, aleatorizado en 14 mujeres con diagnóstico de vejiga hiperactiva comprobada por urodinamia en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Las pacientes fueron divididas en dos grupos. En el grupo 1 ( $n = 7$ ) se aplicaron 10 dosis intravesicales de 6.0 mg de sulfato de atropina diluidos en 20 mL de solución fisiológica; en el grupo 2 ( $n = 7$ ) se aplicaron 10 dosis intravesicales de DMSO al 50% (25 mL a 100% diluidos en 25 mL de solución fisiológica). Se registraron como principales variables la frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria, capacidad vesical previa y posterior a tratamiento mediante urodinamia. Se evaluaron además con la encuesta de calidad de vida OAB-q en el estado basal y posterior al tratamiento.

**Resultados:** Se observó una disminución en la frecuencia urinaria tanto en el grupo 1 de  $9.25 \pm 6.5$  vs.  $5.4 \pm 1.1$  ( $p = 0.002$ ), como en el grupo 2 de  $10.2 \pm 4.42$  vs.  $6.8 \pm 1.8$ , ( $p = 0.03$ ). De igual manera, el grado de nicturia mejoró tanto en el grupo 1,  $4.5 \pm 2.78$ , y posterior al tratamiento de  $0.55 \pm 0.41$  ( $p = 0.003$ ) y el grupo 2 el nivel basal fue  $3.14 \pm 1.57$

**Correspondencia:** Dr. Marcelo Jr. Luna Rivera, Avenida Francisco I. Madero y Avenida Gonzalitos s/n colonia Mitras Centro, CP 64460. Monterrey, Nuevo León, México. Teléfono (+52 81) 8346 3443. Correo electrónico: dr@marceloluna.com

y posterior al tratamiento de  $1.03 \pm 0.47$  ( $p = 0.004$ ). El efecto benéfico no cambió de manera significativa al comparar los resultados tanto de frecuencia urinaria y nicturia 30 días después de terminado el tratamiento. Hubo un incremento de 99 mL en la capacidad vesical en el grupo 1, con disminución de la urgencia urinaria en un 86 %, en el grupo 2 se observó un aumento de 85 mL en la capacidad vesical con disminución de la urgencia urinaria en 86%. La encuesta OAB-q para evaluar la de calidad de vida al inicio y después de siete días del tratamiento mostró un puntaje medio de 12 puntos en el grupo 1 y una media de 23.7 puntos en el grupo 2 ( $p = 0.18$ ), cambio no significativo. **Conclusiones:** Nuestros resultados permiten concluir que los tratamientos empleados para el síndrome de vejiga hiperactiva inducen una mejoría clínica de los síntomas asociados de nicturia, urgencia, frecuencia urinaria y capacidad vesical. El uso de Sulfato de Atropina ofrece resultados equiparables y en algunos aspectos superiores a los obtenidos empleando el dimetilsulfóxido al 50%.

#### KEY WORDS

Dimethylsulfoxide (DMSO); Atropine sulfate; Urinary urgency; Urinary frequency (FU); Nocturia (NICT); Bladder capacity (VC); Mexico.

**Overactive bladder treatment. A comparative, experimental and randomized clinical trial of intra-vesical instillation of atropine sulphate versus dimethylsulfoxide**

#### Abstract

**Background:** Overactive bladder has a significant effect on quality of life, reflected in social isolation and depression. Urinary urgency is defined as the urgent need to urinate, a characteristic symptom of overactive bladder syndrome, antimuscarinics are the first line of treatment for urgency-frequency, but are associated with adverse effects that limit their use.

**Objective:** To compare the results of 2 treatments intravesical atropine sulphate vs. dimethylsulfoxide (DMSO), both treatments were effective in evaluation nocturia, bladder capacity, frequency, urinary urgency and scale in quality of life in our population of patients with overactive bladder.

**Methods:** Experimental study was conducted longitudinal, prospective, comparative, randomized 14 women with overactive bladder diagnosis confirmed by urodynamics study at the University Hospital Dr. Jose Eleuterio Gonzalez were divided into 2 groups. In group 1,  $n = 7$  were applied 10 doses of 6.0 mg intravesical atropine sulphate diluted in 20 mL saline, in group 2,  $n = 7$  were applied 10 doses of intravesical DMSO 50% (25 mL to 100% diluted in 25 mL of saline solution). Main variables were recorded as urinary frequency, nocturia, urinary urgency, bladder capacity before and after treatment with urodynamics were evaluated with the quality of life survey OAB-q before and after of treatment.

**Results:** There was a significant ( $p = 0.002$ ) in urinary frequency in both groups after the 10 doses of treatment, as was nocturia decreased in both groups after 10 doses bladder ( $p = 0.003$ ), not changes were found in statistically significant result when comparing the results of urinary frequency and nocturia 30 days after completion of treatment is to be inferred that the changes were maintained over 30 days after treatment. There was an increase of 99 mL in bladder capacity in the patient group treated with atropine sulfate, proven by urodynamic studies, with reduced urinary urgency by 86% in the DMSO group showed an increase of 85 mL in bladder capacity proven by urodynamic studies, with reduced urinary urgency by 86%. The OAB-q survey to assess the quality of life at baseline and after 7 days of treatment was repeated this survey with an average score of 0 to 35 points in both groups with an average of 12 points in group 1 and half from 23.7 points in group 2 when comparing two means using the Student t test was obtained ( $p = 0.18$ ) not significant.

**Conclusions:** Through the results of this study we conclude that the hypothesis is accepted clinical improvement work in relation to nocturia, bladder capacity, urgency, urinary frequency and quality of life through the use of Atropine Sulfate these results are comparable and in some respects superior to the results obtained using dimethyl sulfoxide 50%.

## Introducción

La vejiga hiperactiva tiene un efecto negativo importante sobre la calidad de vida, reflejándose en aislamiento social, depresión y pérdida de la autoestima,<sup>1</sup> 60% de las mujeres adultas con urgencia evitan alejarse de sus hogares.<sup>2,3</sup> La urgencia urinaria se define como la imperiosa necesidad de micción, no diferible, siendo un síntoma característico de diversas entidades clínicas del tracto urinario inferior, tales como vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria de urgencia.<sup>4,5</sup> Hasta ahora los anti-muscarínicos son la primera línea de tratamiento para la urgencia-frecuencia no siempre son efectivos y se han asociado con efectos adversos que limitan su uso.<sup>6</sup> Su eficacia sin embargo es limitada por su efecto anti-colinérgico sobre receptores muscarínicos fuera de la vejiga.<sup>7</sup>

Debido a que las terapias intravesicales reducen la incidencia de los efectos sistémicos secundarios, la ruta intravesical ha permitido el uso de agentes muy tóxicos.<sup>8</sup>

Hasta el momento, a pesar de que la atropina es un fármaco barato y de fácil disponibilidad, no ha sido establecida su instilación intravesical como tratamiento de la vejiga hiperactiva.<sup>9,10</sup> El dimetilsulfóxido fue aprobado por la FDA en 1978 como solución al 50% aplicado en la cistitis intersticial,<sup>11</sup> al disminuir el dolor y la restauración de la función normal de la vejiga por periodos que duran por lo menos tres meses con reducción significativa en frecuencia y nicturia, sin embargo ha sido utilizado para vejiga hiperactiva con buenos resultados y aun no ha sido aprobado para esta patología.<sup>12,13</sup> Aunque se ha probado su seguridad y eficacia en la cistitis intersticial, su uso puede causar irritación o dolor vesical en 48% de pacientes después de la primera instilación causando desapego al tratamiento.<sup>14</sup>

El objetivo del estudio es comparar los resultados clínicos posterior a la aplicación intravesical de sulfato de atropina vs. dimetilsulfóxido, en dosis de una instilación semanal por diez ocasiones en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, se valoró la mejoría de las variables clínicas:

- Nicturia.
- Capacidad vesical.
- Frecuencia urinaria.
- Urgencia urinaria.
- Calidad de vida.

## Métodos

**Diseño del estudio:** Longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo, con asignación al azar y piloto para las variables frecuencia urinaria y urgencia urinaria.

**Tamaño de la muestra:** se calculó con base a los resultados reportados en la bibliografía para cada uno de los factores en estudio, buscando lograr un cambio de 40% en la capacidad vesical y considerando un nivel de error alfa de 5% y error beta de 20%, se encontró que con siete pacientes por grupo y un total de 14 pacientes se lograría demostrar una diferencia.<sup>15</sup>

Se llevó a cabo la asignación al azar de los pacientes para asignación a los grupos 1 y 2, mediante un programa

desarrollado por los autores cegado para el paciente. Uno de los autores administró la solución y los datos fueron recabados al menos por otro de los autores y un ayudante. Se llevaron a cabo las comparaciones de los valores promedio mediante pruebas de distribución T para datos paramétricos; en el caso de datos no paramétricos o comparación de porcentajes se utilizó pruebas de distribución de *Ji cuadrada*.<sup>16,17</sup> Se utilizó el paquete estadístico STATA, C-10 con licencia: Licencia: INTERMED-08-191-0531-ECE-247. La significancia alfa se tomó en 0.05 y la potencia beta en 0.80; Dado que todas las hipótesis son de mejoría de valores con la administración de atropina, se tomaron las pruebas estadísticas en una sola dirección.<sup>16,17</sup>

Los 14 pacientes femeninos incluidas tenían el diagnóstico de urgencia urinaria confirmado mediante estudio de urodinamia. El centro de reclutamiento fue la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL, de enero 2006 a julio 2008. Posterior a la firma del consentimiento informado, se procedió al tratamiento. En el grupo 1, previa asepsia, antisepsia y vaciamiento vesical, por vía intravesical se instilaron 6 mg de sulfato de atropina diluidos en 20 mL de solución fisiológica, además se evitó el vaciamiento vesical por 2 horas como mínimo posterior a la administración del medicamento, se interrogó en relación a efectos colaterales. En el segundo grupo se aplicó DMSO al 50% (25 mL al 100% vía intravesical diluidos en 25 mL de solución fisiológica). Se evitó el vaciamiento vesical por 25 minutos, y se interrogó sobre dolor vesical. Al egreso se administró en forma profiláctica el antibiótico fosfomicina 1 g vía oral dosis única. A todas las pacientes se les citó en forma semanal, para la aplicación del tratamiento hasta completar 10 dosis. Se otorgó un diario miccional semanal, que permitió el llenado individual personal en el hogar, con el fin de valorar urgencia urinaria, frecuencia urinaria, nicturia, previamente y al término de las 10 instilaciones intravesicales. Con la finalidad de valorar la efectividad del tratamiento, previo y al término del tratamiento también se realizó una cistometría. Se aplicaron los cuestionarios OAB-q, validados por la ICS en 2004,<sup>16</sup> previo y a los 30 días de la última instilación, para evaluar si se mantuvieron los cambios observados.

Se realizó el análisis estadístico de las siguientes variables: urgencia urinaria, frecuencia urinaria (ocho micciones o más), nicturia, capacidad vesical, calidad de vida valorada por el instrumento OAB-q SF.<sup>18</sup> Esta última es una versión corta que consiste en una escala de síntomas de seis puntos y una escala de calidad de vida de 13 puntos. Esta encuesta ha sido incluida en la Consulta Internacional sobre la Incontinencia para evaluar el impacto del síndrome de vejiga hiperactiva sobre las vidas de los pacientes. El desarrollo y la validación de la OAB-q SF se desarrolló en la reunión 2004 de la Sociedad de Continencia Internacional y la Sociedad Internacional de Uroginecología. En la presente investigación se incluyó a pacientes con un puntaje entre 35 y 108, que corresponde a una mala calidad de vida.

**Tabla 1.** Comparación de las características de los grupos al inicio del estudio.

Características	Atropina n= 7	DMSO n= 7	p
Edad	56.6 ± 10.07	62.7 ± 6.11	NS
Frecuencia urinaria	9.25 ± 2.55	10.2 ± 4.42	NS
N.I.C. basal	4.05 ± 2.78	3.14 ± 1.57	NS
OAB-q Previo	43.0 ± 13.49	44.0 ± 11.86	NS
C.V. Previo	170 ± 86.92	168 ± 53.38	NS

Los valores son expresados como media y desviación estándar.

**Tabla 2.** Evaluación urodinámica de la capacidad vesical en 14 pacientes tratadas con Sulfato de Atropina y DMSO intravesical en 10 dosis.

Capacidad vesical	Basal n= 7	10 dosis n= 7	p*
Atropina	170 ± 86.92 *	269 ± 4.65 *	0.045
DMSO	168 ± 53.38	250 ± 9.06*	0.045

\*Valor con significancia estadística.

**Tabla 3.** Evaluación de la frecuencia urinaria y nicturia informada por 14 pacientes tratadas con sulfato de atropina (6 mg de atropina en 20 mL solución fisiológica) y DMSO (50mg DMSO en 20 mL de solución fisiológica) intravesical en 10 dosis, así como los cambios posterior a 30 días de tratamiento (valores reportados en número de micciones en 24 horas).

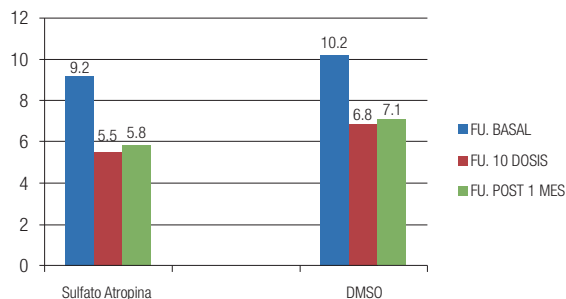
	FU Basal	FU 10 Dosis	p
Atropina	9.25 ± 6.5	5.40 ± 1.1	0.002
DMSO	10.2 ± 4.4	6.8 ± 1.8	0.003

	NICTURIA Basal	NICTURIA 10 Dosis	p
Atropina	4.5 ± 2.78	0.55 ± 0.41	0.003
DMSO	3.14 ± 1.57	1.03 ± 0.47	0.004

	Antropina	DMSO	p
FU 30 dosis	5.80 ± 1.4	7.14 ± 1.8	0.03
NICT 30 dosis	0.28 ± 0.48	1.4 ± 0.75	0.03

## Resultados

Se incluyó un total de 14 pacientes divididas en el grupo 1 tratado con sulfato de atropina ( $n = 7$ ) y el grupo 2 tratado con DMSO ( $n = 7$ ). Los resultados se muestran en la **Tabla 1, 2, 3**. Al valorar urgencia urinaria en el grupo 1, 86% ( $n = 6$ ) no refirieron urgencia posterior a tratamiento, mientras que 14% ( $n = 1$ ) continuaron con el síntoma. En el grupo 2, el 86% ( $n = 6$ ) no refirieron urgencia posterior a tratamiento, y 14% ( $n = 1$ ) continuaron con el síntoma. No hubo diferencia estadística significativa entre los dos grupos.

**Figura 1.** Comparación de la frecuencia urinaria después de 10 dosis intravesicales y cambios observados durante 30 días después de terminado el tratamiento.

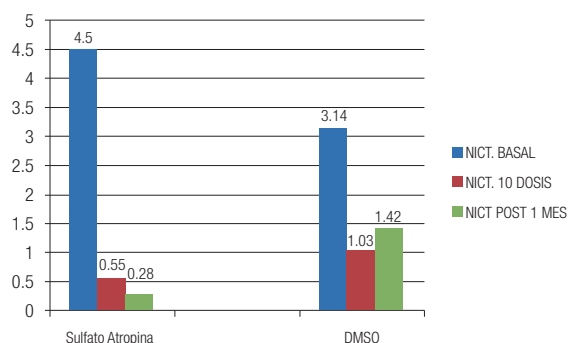
En el grupo 1 la FU basal media fue  $9.25 \pm 6.5$  vs. la FU posterior al tratamiento la media fue de  $5.4 \pm 1.1$  ( $p = 0.002$ ). En el grupo 2 la FU basal media fue  $10.2 \pm 4.42$  y la posterior fue de  $6.8 \pm 1.8$ , siendo esta diferencia significativa ( $p = 0.03$ ) (**Figura 1**). Al comparar la FU posterior a 10 dosis intravesicales en ambos grupos se detectó diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.03$ ). Al comparar la FU en ambos grupos después de 30 días de terminado el tratamiento, en el grupo 1 la FU media fue  $5.8 \pm 1.4$ , en el grupo 2 la FU media fue  $7.14 \pm 1.8$  ( $p = 0.03$ ), concluyendo que se mantienen los cambios observados durante 30 días en ambos grupos (**Figura 1**).

Al analizar el síntoma de nicturia en el grupo 1, la media basal fue  $4.5 \pm 2.78$  y posterior al tratamiento de  $0.55 \pm 0.41$  ( $p = 0.003$ ). En el grupo 2 la nicturia basal media fue  $3.14 \pm 1.57$  y posterior al tratamiento fue de  $1.03 \pm 0.47$  ( $p = 0.004$ ). Al comparar la nicturia posterior a 10 dosis intravesicales en ambos grupos, ésta fue estadísticamente significativa, ( $p = 0.044$ ) (**Figura 2**). Al comparar la nicturia en ambos grupos después de 30 días de terminado el tratamiento, en el grupo 1 la NICT media fue  $0.28 \pm 0.48$ , en el grupo 2 la NICT media de  $1.4 \pm 0.77$ , significante en forma estadística ( $p = 0.03$ ), observamos que los cambios en la nicturia se mantuvieron 30 días después de 10 dosis intravesicales bajo los dos tratamientos (**Figura 2**).

La capacidad vesical (CV) fue valorada previa al tratamiento con una media de  $170 \text{ mL} \pm 86.92 \text{ mL}$  en el Grupo 1 vs.  $168.4 \text{ mL} \pm 53.38 \text{ mL}$  en el Grupo 2. Después de siete días, de las 10 dosis se revaloró la capacidad vesical con una media de  $269 \text{ mL} \pm 4.65 \text{ mL}$  para el grupo 1 vs.  $250 \text{ mL} \pm 9.06 \text{ mL}$  para el grupo 2 respectivamente. Al comparar el incremento promedio observado en ambos grupos se observó una diferencia significativa:  $p = 0.045$ , (**Tabla 1**).

En la valoración de calidad de vida usando el cuestionario de vejiga hiperactiva OAB-q SF, el puntaje promedio osciló entre 33 a 108 puntos en ambos grupos, en el grupo 1 la media de 43.7 puntos y en el Grupo 2 una media de 44 puntos. Después de siete días del tratamiento se repitió esta encuesta, obteniéndose un puntaje promedio de 0 a 35 puntos en ambos grupos con una media de 12 puntos en el grupo 1 y una media de 23.7 puntos en el grupo 2.

**Figura 2.** Comparación de la nicturia después de 10 dosis intravesicales entre ambos grupos y cambios observados durante 30 días después de terminado el tratamiento.



Al comparar ambas medias mediante la prueba de *t* de Student se obtuvo:  $p = 0.18$ ; no significativo (**Figura 3**).

## Discusión

El presente estudio se considera piloto debido a que los estudios realizados con sulfato de atropina demostraron la seguridad y no ha sido establecida la dosis respuesta optima, hasta la fecha el DMSO está aprobado por la FDA para el tratamiento de cistitis intersticial y no de vejiga hiperactiva sin embargo por sus propiedades farmacológicas ha sido utilizado de forma experimental.

En nuestra experiencia ambos tratamientos intravesicales inducen beneficios clínicos, 86% de mejoría en la urgencia urinaria y un aumento en la capacidad vesical fue observado en ambos grupos siendo mayor y en forma significativa en el grupo con sulfato de atropina.

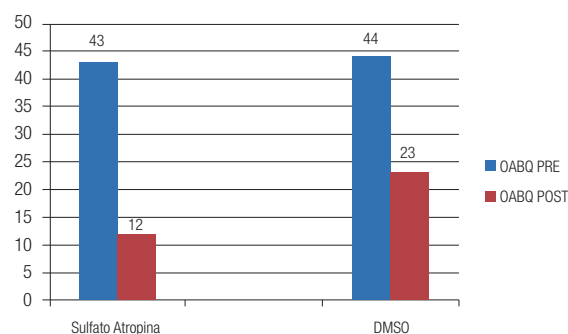
En el caso del presente trabajo, se formuló la teoría de que al aumentar la capacidad vesical se reduciría la urgencia urinaria, frecuencia urinaria y nicturia. Dicha teoría fue aceptada en ambos grupos lo cual fue comprobado a través de estudios urodinámicos; al comparar ambos grupos se encontró un mayor aumento en la capacidad vesical en el grupo de sulfato de atropina (99 mL) vs. el grupo con DMSO (85 mL), diferencia estadísticamente significativa,  $p = 0.045$ .

La encuesta de calidad de vida OAB realizada previo y posterior a 30 días del término de tratamiento, determinó una mejoría en la calidad de vida con una disminución en la urgencia miccional, frecuencia y nicturia sin embargo, no se obtuvo una diferencia importante para calificar al grupo 1 como mejor respuesta vs. el grupo 2.

## Conclusión

A través de los resultados de este estudio podemos concluir que y demostrar por una parte la seguridad del uso en instilaciones intravesicales de atropina en las dosis utilizadas en este estudio y una casi nula presencia de efectos colaterales indeseables con su uso, además de

**Figura 3.** Valoración de la incontinencia y calidad de vida: cuestionario OAB-q.



una notable mejoría clínica en relación a las variables de nicturia, capacidad vesical, urgencia, frecuencia urinaria y calidad de vida mediante su uso (Sulfato de Atropina 6 mg de sulfato de atropina diluidos en 20 mL de solución fisiológica), estos resultados son equiparables y en algunos aspectos superiores a los resultados obtenidos empleando dimetilsulfóxido al 50% (25 mL al 100% vía intravesical diluidos en 25 mL de solución fisiológica), sin los efectos colaterales indeseables de este último reportados en la literatura. También en comparación con el costo de otros tratamientos ya sea intravesicales o administrados vía oral el costo promedio del uso de sulfato de atropina es mucho menor, permitiendo un mayor apego del paciente al tratamiento; Es necesario posteriores estudios con un mayor número de pacientes comparándolo con otros anticolinérgicos para el impacto real en el uso de atropina intravesical en el tratamiento de urgencia urinaria.

## Referencias

- Alan H. De Cherney, Lauren Nathan. Current Obstetrics and Gynecology Diagnosis and Treatment, novena edición, 2003: pg 800-803.
- Wein A. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. Urology 2002;60(Sup1):7-12
- Kumar V, Templeman L, Chapple CR, Chess-Williams R. Recent developments in the management of detrusor overactivity. Curr Opin Urol 2003;13:285-291.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M. For the Standardization Subcommittee of the International Continence Society. Notice of duplicate Publication: The standardization of terminology in lower urinary tract Function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002;21:167-178.
- Dwyer PL, Rosamilia A. Evaluation and diagnosis of overactive bladder. Clin Obstet Gynecol. 2002;45:193-204.
- Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, LeBlanc K, et al Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. Urology. 2003;61:1123-1128.
- Erdem N, Chu FM. Management of overactive bladder and urge urinary incontinence in the elderly patient. Am J Med. 2006;119(Suppl 1):29-36.

8. Tyagi P, Tyagi S, Kaufman J, Huang L, de Miguel F. Local drug delivery to bladder using technology innovations. *Urol Clin North Am.* 2006;33:519-530.
9. Enskat R, Deane CN, Glickman S. Systemic effects of intravesical atropine sulphate. *BJU Int.* 2001;87:613-616.
10. Deane CN, Glickman S, Gluck T, Malone-Lee JG. Intravesical atropine suppression of detrusor hyperreflexia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:957-958.
11. Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical dimethyl sulphoxide (DMSO) for interstitial cystitis a practical approach. *Urology.* 1997;49 (Suppl 5A):105-107.
12. Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs vs. other medications for overactive bladder syndrome in adults (Review) *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
13. Rovner ES, Gomes CM, Trigo-Rocha FE, Arap S, Wein AJ. Evaluation and treatment of the overactive bladder. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* 2002;57:39-48.
14. Rösberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39:73-77.
15. Cárdenas Estrada E, Ríos Briones NI, Pérez Chávez F, et al. Programa matemático para cálculo de tamaño de la muestra, en ambiente Excel Microsoft®. XXIII Congreso Nacional de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina, U.A.N.L., Monterrey, México, 2005;10:27-29.
16. Dawson B, Trapp RG. *Bioestadística Médica.* México. Manual Moderno. 2005. pp.408
17. Pagano, Marcello. Gauvreau, Kimberlee. *Principles of Biostatistics.* 2nd Edition. USA. Duxbury. 2000. pp.592
18. KS Coyne, J-S Lai, T Zyczynski, et al. Overactive Bladder Symptom and Quality-of-Life Short Form: Development of the Overactive Bladder Questionnaire Short Form (OAB-q SF). *Urology.* 2003;61:37-49.