

152 **José L. Gallo Vallejo**
Miguel A. Díaz López
Manuel A. Carmona Salgado

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Correspondencia:

Dr. J.L. Gallo Vallejo.
Acera del Darro, 92, 3.º F. 18005 Granada. España.
Correo electrónico: jgallov@sego.es

Fecha de recepción: 8/9/2006.

Aceptado para su publicación: 12/12/2006.

Cistitis intersticial como causa de dolor pélvico crónico en ginecología

Interstitial cystitis as a cause of chronic pelvis pain in gynecology

RESUMEN

La cistitis intersticial es un complejo síndrome crónico inflamatorio vesical, más común de lo que podría imaginarse, en cuya patogenia subyace una alteración de la permeabilidad del urotelio como fracaso de su función protectora de barrera. Sus síntomas más comunes son: frecuencia (incremento del número de micciones), urgencia miccional, dolor abdominal, uretral o genital, dispareunia y otros síntomas variados. Su diagnóstico es generalmente difícil de realizar; en muchas ocasiones se plantea por exclusión y, otras veces, con la mejoría clínica que suponen ciertas maniobras terapéuticas, como la sobredistensión. La cistoscopia desempeña un importante papel diagnóstico, que permite detectar la clásica úlcera de Hunner; también contribuyen a establecer el diagnóstico, entre otras pruebas, la biopsia vesical y el test de sensibilidad al potasio.

Su tratamiento es empírico y sintomático, e incluye tratamientos físicos (distensión vesical, estimulación eléctrica), fármacos de uso intravesical (principalmente, el dimetilsulfóxido), diversos fármacos de uso sistémico (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, pentosanpolisulfato, analgésicos, corticoides, etc.) y, en algunos casos, técnicas quirúrgicas.

El ginecólogo siempre debe tener presente la cistitis intersticial como una de las posibles causas de dolor pélvico crónico en la mujer.

PALABRAS CLAVE

Cistitis intersticial. Dolor pélvico crónico. Ginecología.

ABSTRACT

Interstitial cystitis is a complex chronic inflammatory syndrome of the bladder that is more frequent than is commonly believed. The pathogenesis of this entity involves an alteration of the permeability of the urothelium, leading to a failure of its protective function of providing a barrier. The most common symptoms are frequency (an increase in the number of micturitions), voiding urgency, abdominal, urethral or genital pain, dyspareunia and a variety of other symptoms. Diagnosis of interstitial cystitis is generally difficult and is often made by exclusion or on the basis of clinical improvement produced by therapeutic maneuvers such as overdistension. Cystoscopy plays an important role in diagnosis, a classical

finding being Hunner ulcer; among other tests, bladder biopsy and the potassium sensitivity test are also useful.

Treatment of this entity is empirical and symptomatic, and includes physical treatments (bladder distension, electrical stimulation), intravesical drugs (mainly dimethyl sulfoxide), diverse systemic drugs (tricyclic antidepressants, antihistamines, pentosan polysulfate, analgesics, corticosteroids) and, in some cases, surgical techniques. Gynecologists should be alert to interstitial cystitis as one of the possible causes of chronic pelvic pain in women.

KEY WORDS

Interstitial cystitis. Chronic pelvic pain. Gynecology.

INTRODUCCIÓN

Fue en 1887 cuando Skene introdujo el término cistitis intersticial (CI) para referirse a un conjunto de síntomas relacionados con la micción anómala de algunas mujeres. Desde 1914, con la publicación de Hunner sobre un tipo de úlcera vesical que aparecía en las mujeres con este síndrome, esta enfermedad se conoció algo más entre los profesionales médicos. Pero es a partir de un estudio epidemiológico finlandés, publicado en 1975, cuando se prodigan los conocimientos y los trabajos sobre la CI. En 1984 se crea en Estados Unidos la Asociación de Cistitis Intersticial (ICA); en 1987 el Instituto Nacional de la Salud (NIH) convocó una reunión de expertos para adoptar criterios diagnósticos precisos.

Los trastornos urológicos que afectan a todas las mujeres en algún momento de su vida incluyen la incontinencia urinaria, los trastornos del suelo pélvico, las infecciones del aparato urinario y la CI. La CI es un complejo síndrome inflamatorio crónico vesical de difícil diagnóstico, que puede afectar a personas de cualquier edad, raza o sexo, aunque es predominante en la mujer (en el 85-90% de los casos) y poco común en personas menores de 18 años, con sintomatología miccional inespecífica del tipo urgencia miccional, diurna y nocturna, polaquiquia y/o dolor pélvico y, en ocasiones, dolor genital. Las molestias, que suelen aumentar con la dis-

tensión vesical, al aguantar las ganas de orinar, empeoran durante la menstruación y condicionan un dolor intenso durante la relación sexual.

Toda esta serie de síntomas define la inflamación crónica de la pared vesical, que presenta úlceras y áreas cicatriciales de extensión variable, acompañadas de pequeñas glomerulaciones vasculares que tienden a sangrar cuando la vejiga se distiende en exceso.

Históricamente, la CI se ha considerado como una entidad rara, difícil de diagnosticar y tratar. Sin embargo, algunos datos recientes¹ muestran que es más común de lo que previamente se pensaba, y los médicos disponen hoy día de métodos diagnósticos para detectarla en pacientes con síntomas no reconocibles. Además, hay tratamientos efectivos para aliviar los síntomas en un elevado número de casos.

Por otro lado, el dolor pélvico crónico (DPC) supone para el ginecólogo un duro reto diagnóstico, debido a la multitud de cuadros que se pueden englobar dentro de esta definición. Es posible que muchas pacientes con CI no estén diagnosticadas y, por consiguiente, inapropiadamente tratadas durante años. En efecto, los síntomas de la CI (DPC con urgencia urinaria, frecuencia y nicturia) se atribuyen en muchos casos a otras posibles causas de DPC debido, en gran parte, a que los ginecólogos raramente consideran la vejiga como una posible fuente de dolor pélvico. Además, la CI puede estar enmascarada y coexistir con otras causas de dolor pélvico, en particular con la endometriosis². De ahí que el ginecólogo debe tener presente el diagnóstico de la CI en todas las pacientes que consulten por un dolor pélvico crónico³ o un dolor urogenital⁴.

PREVALENCIA

La verdadera prevalencia de CI es difícil de determinar porque, como ya se ha indicado, la mayoría de las pacientes permanece sin diagnosticar, si bien se estima que ocurre en un 7,5% de la población general femenina y en un 38-85% de las mujeres que presentan un cuadro de dolor pélvico crónico⁵. En Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia de CI oscila entre 10 y 67/100.000 mujeres. En un estudio finlandés⁶, mediante el uso un test validado, el test O'Leary-Sant (OLS), se indica que la prevalencia clínica probable de CI en mujeres es de 230/100.000 y posible de 530/100.000. Ro-

154 senberg y Hazzard⁷, aplicando un test distinto, el Pelvis Pain and Urgency/Frequency (PUF), indican que la prevalencia de CI en mujeres es actualmente mucho más alta (12.600/100.000), es decir, un 12,6%, con rangos que oscilan entre 10.700 y 14.500. Por otra parte, el DPC, definido como un dolor de, al menos, 6 meses de duración localizado en la pelvis, es un cuadro muy común que afecta a 24-147/1.000 mujeres.

PATOGENIA

En la verdadera patogenia de la CI quedan muchos enigmas por resolver, hasta tal punto que se trata de un complejo síndrome en continua revisión.

En la última década se ha incorporado el concepto de «disfunción vesical», en virtud del cual en la CI subyace una alteración de la permeabilidad del urotelio, presente en el 70-90% de las pacientes con dicho síndrome, a causa del fracaso de su función protectora de barrera y, secundariamente, de la presencia de determinadas sustancias que actuarían como tóxicas en localizaciones no fisiológicas de los componentes anatómicos vesicales, las cuales habrían atravesado la mencionada barrera epitelial, produciendo una reacción inflamatoria como respuesta de estos tejidos a la presencia anormal de sustancias químicas de la orina. En este sentido, destaca el carácter tóxico de la difusión del potasio transmural vesical a partir de la superficie externa urotelial^{8,9}. Ya iniciado el proceso inflamatorio, su evolución en el tiempo será muy variable, y de eso dependerán las manifestaciones clínicas.

Es posible identificar las múltiples hipótesis etiológicas:

— Algunas de ellas relativamente abandonadas (linfática, neurogénica, insuficiencia vascular, infección urinaria crónica, mecanismos de naturaleza psicósomática) que coexisten con otras^{8,10} más vigentes.

— Participación de mecanismos de naturaleza inmunológica y su implicación en la respuesta inflamatoria crónica del revestimiento interno vesical y otros componentes de la pared vesical. Dicha participación estaría avalada por:

- La disfunción vesical anteriormente mencionada. Dicha disfunción del epitelio vesical, que conlle-

va una pérdida de capacidad funcional de la barrera hematourinaria, se ha especulado que depende de la disfunción de las uniones fisiológicas entre los elementos epiteliales y las bombas iónicas, aunque actualmente se concede más importancia a las alteraciones funcionales de las moléculas que representan la principal barrera defensiva (proteoglucanos y glucosaminoglucanos).

- El papel de los mastocitos (células cebadas), presentes habitualmente en las biopsias de la pared vesical de pacientes con CI¹¹.

- El comportamiento inmunológico anómalo vesical en pacientes con esta enfermedad, con una secreción anómala de distintas citocinas (interleucinas 2, 6 y 8).

SINTOMATOLOGÍA

La CI no tiene síntomas característicos, sino los mismos que se pueden apreciar para otros tipos de cistitis, que se pueden presentar de forma variable, aislada o conjuntamente¹². En efecto, aunque la mayoría de las pacientes tiene urgencia y dolor, hay algunas que sólo presentan uno de los 2 síntomas. La mayoría de los casos tiene un comienzo insidioso, aunque, a veces, la enfermedad puede presentarse de forma súbita. Los síntomas más comunes son:

— *Frecuencia*. Incremento del número de veces de la micción, durante el día y/o durante la noche. Esta variación puede ser muy sutil y el único síntoma en los casos iniciales o leves, pero, en ocasiones, es muy importante, cada 10-15 min. El número promedio diario de micciones es de 16, pero con fines diagnósticos se considera que más de 8 micciones por día, con dolor y urgencia, es indicativo de CI. No obstante, algunos pacientes pueden llegar a miccionar más de 40 veces al día; el volumen de las micciones suele ser menor de 100 ml.

— *Urgencia*. Sensación de tener que miccionar de inmediato, hasta el punto de poder llegar a provocar una incontinencia urinaria totalmente incontrolable. Se puede acompañar de dolor, presión o espasmos («pujos») en la zona vesical.

— *Dolor*. Puede ser abdominal, en el hipogastrio, pero también se puede manifestar en la uretra o en la zona genital. Puede expresarse como una sensación de evacuación incompleta vesical. En algunos

casos, el dolor sólo se manifiesta durante o después de las relaciones sexuales¹³. La dispareunia puede ser tan intensa que muchas mujeres se abstienen de la actividad sexual. En general, las molestias aumentan con la distensión vesical, al aguantar las ganas de orinar, suelen empeorar durante la menstruación y, como ya se ha referido, condicionan un dolor intenso durante la relación sexual.

— *Otras manifestaciones*. Algunas pacientes refieren otros síntomas muy diversos, como frecuentes vaginitis e infecciones del tracto urinario, fibromialgia, migrañas, reacciones alérgicas y trastornos gástricos o intestinales¹⁴.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de las pacientes con CI se diagnostican con cierta dificultad, debido a los síntomas no característicos ya mencionados y, sobre todo, porque el médico que evalúa el caso no tiene presente esa posibilidad. Por ello, su diagnóstico en muchas ocasiones se plantea por exclusión y, otras veces, con la mejoría clínica que suponen ciertas maniobras terapéuticas, como la sobredistensión. Si lo que predomina es la urgencia/frecuencia, muy probablemente se confundirá con una infección urinaria de causa bacteriana; si lo que destaca es el dolor, es muy probable que la paciente sea derivada al ginecólogo con diagnósticos presuntivos erróneos, como endometriosis, vaginitis, etc. Generalmente, las pacientes visitan a distintos especialistas y se realizan múltiples pruebas diagnósticas sin obtener resultados satisfactorios. Por ello, es importante resaltar que los ginecólogos deben tener presente el diagnóstico de la CI en todas las pacientes que consultan por un dolor pélvico o presencia de síntomas urinarios.

La historia clínica, como en cualquier otro proceso, debe ser la primera fuente de información, descartando las circunstancias que puedan afectar la micción normal, como tratamientos con radioterapia o quimioterapia, cirugía pélvica anterior, historia de litiasis renal, problemas neurológicos, etc.

También es importante realizar un examen físico, principalmente concentrado en la parte inferior del abdomen y la pelvis. En el caso concreto de la mujer, es especialmente importante el tacto vaginoperitoneal combinado y el examen vaginal, que nos

permite descartar la presencia de vaginitis que pudiera llevar a un diagnóstico y tratamiento inapropiados. Hay un dato que está presente en el 95% de las pacientes con CI: un suave dolor en la base de la vejiga que se pone de manifiesto al palpar la pared vaginal anterior.

Ante la sospecha clínica, avalada por la acusada sintomatología dolorosa (dolor pélvico y, en ocasiones, genital) y miccional (urgencia y frecuencia miccional, diurna y nocturna) de estas pacientes —síntomas que pueden ser cuantificados con cuestionarios breves validados—, el diagnóstico debe basarse en:

1. Hallazgos cistoscópicos: presencia o no de lesión vesical endoscópica típica, ya sea úlcera de Hunner o glomerulaciones, o lesión sangrante tras distensión vesical.

2. Ausencia de otras causas de la sintomatología. En efecto, la CI se diagnostica generalmente por descarte, es decir, se deben ir eliminando otras posibles enfermedades que puedan manifestarse con síntomas parecidos.

Aunque la cistoscopia resulta fundamental para el diagnóstico de la CI, algunos autores¹⁵ no la consideran necesaria.

Mediante la cistoscopia, se distinguen 3 fases evolutivas:

1. Cistopatía intersticial inicial (fase I). La alteración vascular, con petequias subepiteliales redondeadas (granulaciones vasculares o glomerulaciones), aisladas o en pequeños grupos, se ubica preferentemente en la pared posterior, aunque puede observarse en cualquier parte de la vejiga, pero siempre respetando el trigono.

2. Cistopatía intersticial clásica (fase II). Corresponde al período de estado de la enfermedad, y la ulceración es su lesión característica. La clásica úlcera de Hunner es única, de forma triangular o alargada, de fondo rojizo granuloso y que sangra con facilidad; se localiza preferentemente en la cara anterior, aunque también puede apreciarse en las paredes laterales, respetando siempre el trigono. La capacidad vesical se encuentra disminuida por debajo de la normalidad.

3. Estado final (fase III). Las paredes vesicales son muy poco distensibles, de poca capacidad y fá-

156 cil sangrado; la mucosa vesical es pálida y está cruzada por la lesión característica de ese estado, la brida retráctil. El trígono, aunque al igual que en las anteriores fases se halla respetado, presenta un desplazamiento de los meatos uretrales, que se encuentran entreabiertos por la retracción de las paredes.

Las distintas fases descritas se corresponden, en definitiva, con 2 subgrupos distintos de CI:

1. Forma clásica. Se aprecian en la cistoscopia áreas vasculares mucosas que se rompen con la sobredistensión.

2. Forma no ulcerativa. Típicamente, muestra petequias glomeruloides a la sobredistensión. Este subgrupo correspondería a la CI precoz.

Con frecuencia, además de la cistoscopia, es conveniente efectuar otros estudios diagnósticos:

— Análisis básico de orina y urocultivo, a fin de descartar la cistitis «común». El sedimento urinario, en la mayoría de las pacientes con CI, es normal y el urocultivo, por definición, debe ser negativo.

— Los cultivos uretrales y vaginales son también negativos para infecciones por hongos, gonococos, clamidias y tricomonas.

— Examen citológico de la orina, a fin de hacer un cribado de los cambios celulares que indiquen la presencia de displasia, carcinoma in situ o cáncer vesical.

— Análisis de sangre sistemático para descartar la diabetes mellitus, estudiar la función renal...

— También es recomendable solicitar una ecografía abdominopélvica, realizar una ecografía vaginal y, a veces, una urografía.

— Estudios urodinámicos. A este respecto, la cistometría es una prueba útil, pues si es normal, se descarta una CI; en la mayoría de los casos, las pacientes presentan urgencia miccional con volúmenes inferiores a 150 ml de agua. El 90% de las afectadas por una CI tienen una capacidad vesical funcional por debajo de los 350 ml, y sólo en las pacientes afectadas por una miopatía del detrusor (el 5% de los casos) presentarán vejigas atónicas con grandes volúmenes premiccionales y un significativo residuo posmiccional¹⁶.

— Biopsia de la pared vesical. Ningún hallazgo patológico es patognomónico de diagnóstico de CI;

los hallazgos son inespecíficos, y es frecuente encontrar mastocitos, células inflamatorias y una mucosa vesical adelgazada. Una biopsia normal no excluye la enfermedad.

— Test de sensibilidad al potasio⁹ (PST). Es un método opcional que puede ser usado como ayuda para confirmar la sospecha de CI. Está diseñado para detectar una disfunción del epitelio vesical usando potasio como un irritante. En efecto, si se infunde en una vejiga sana una solución de cloruro de potasio, ésta no provocará ningún síntoma, mientras que si se trata de una vejiga con su mecanismo de impermeabilidad epitelial alterado, el potasio se difundirá a través de las células transicionales y despolarizará las terminales nerviosas sensitivas, causando dolor y/o frecuencia miccional. Parsons et al⁹ revisaron los resultados de este test en diversos centros hospitalarios de todo el mundo y hallaron que 1.746 (78%) de 2.234 pacientes con sospecha de CI tuvieron un test positivo; por tanto, queda claro que un test negativo no descarta la enfermedad. Parsons, en un trabajo más reciente¹⁷, argumenta la importancia del uso del PST en el diagnóstico de la CI, de modo que, si el test es positivo, determinado por la presencia de dolor o urgencia en las pacientes, como respuesta al potasio intravesical, es una clara indicación diagnóstica de que hay una permeabilidad epitelial anormal. Por otra parte, se ha achacado al PST una alta tasa de falsos positivos, cuando, en realidad, este porcentaje es de sólo un 2%¹⁸. El uso de este test es particularmente válido en pacientes que presenten un cuadro de DPC, pues ofrece al clínico una vía para establecer si el dolor pélvico es de origen vesical.

— Evaluación psicosocial.

— A veces, y para excluir otros posibles cuadros causantes de dolor pélvico crónico, puede requerirse la realización de una laparoscopia diagnóstica.

Actualmente, la CI se diagnostica a partir de unos criterios internacionalmente aceptados¹⁹:

1. Criterios de inclusión (ambos deben estar presentes):

— Dolor asociado con la vejiga o urgencia miccional.

— La ya mencionada úlcera de Hunner.

Tabla 1 Diagnóstico de la cistitis intersticial/criterios de exclusión*

1. Capacidad vesical superior a 350 ml en expresión histomanométrica
2. Ausencia de urgencia para vaciado vesical con 100 ml de gas o 150 ml de agua durante la exploración urodinámica (velocidad de llenado de 30-100 ml/mm)
3. Presencia de contracciones vesicales inhibidas durante la exploración urodinámica con similar velocidad de llenado que en el apartado 2
4. Duración de los síntomas inferior a 8 meses
5. Ausencia de nicturia
6. Mejoría sintomática con medicación antimicrobiana, anticolinérgica o espasmolíticos
7. Frecuencia miccional (despierto) inferior a 8 veces/día
8. Cistitis bacteriana o prostatitis (últimos 3 meses)
9. Litiasis vesical o ureteral
10. Herpes genital en actividad
11. Cáncer ginecológico (uretra, cérvix, vagina y útero)
12. Divertículo uretral
13. Cistitis química
14. Cistitis tuberculosa
15. Cistitis rádica
16. Enfermedad tumoral vesical
17. Vaginitis
18. Edad inferior a 18 años

*National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, 1987.

2. Criterios de exclusión, dictados en 1987 por el Instituto Nacional de Salud Americano (tabla 1).

En definitiva, para el diagnóstico de CI debe darse la tríada siguiente: síntomas irritativos (poliquiuria, disuria, nicturia y dolor suprapúbico) que disminuyen tras la micción, ausencia de otros procesos patológicos vesicouretrales y petequias, y hemorragias submucosas en la cistoscopia. La reducción de la capacidad funcional de la vejiga es una constante del proceso, aunque el hallazgo de fibrosis y contractura vesical no se presenta en todos los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A la hora de hacer el diagnóstico diferencial de este complejo síndrome doloroso, se deben tener en cuenta todas las estructuras presentes en la pelvis

(aparato genital, urológico y digestivo), además de las estructuras musculoesqueléticas que la componen. Por tanto, se hará el diagnóstico diferencial con los cuadros que pueden originar un dolor pélvico crónico³:

— Procesos ginecológicos:

- Dolor ginecológico cíclico: dismenorrea, endometriosis, síndrome premenstrual, síndrome intermenstrual.
- Dolor ginecológico no cíclico: enfermedad pélvica inflamatoria, retroflexión uterina, síndromes congestivos, síndrome del ovario restante, dolor tras la esterilización quirúrgica, cuadros que originan dispareunia (vulvovaginitis, vulvodinia, distrofia vulvar, divertículos uretrales, etc.), adherencias pélvicas, etc.

— Procesos gastrointestinales: colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis, dolor de causa neoplásica, dolor no neoplásico del esfínter anal, apendicitis, etc.

— Causas urológicas: síndrome uretral crónico, vejiga irritable, tumores vesicales, cistitis común, etc.

— Causas musculoesqueléticas: fibromialgia, miositis, traumatismos, etc.

— También, y como en todo síndrome doloroso crónico, deben tenerse siempre presentes las alteraciones psicológicas que pueden ser causa de dolor o del empeoramiento de un dolor de origen orgánico: depresión, somatización, hipocondriasis, etc.

Es importante resaltar que, ante un cuadro de DPC, hay que realizar una anamnesis lo más pormenorizada posible²⁰, en la que es fundamental que la paciente describa el dolor, el tipo, la localización, las irradiaciones, las agravaciones, las mejorías, etc. Detrás de un cuadro de algia pélvica, lo más frecuente, desde el punto de vista ginecológico, es observar alguno de los siguientes procesos: vestibulitis vulvar, síndrome uretral, cervicitis, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica residual, varicocele y lesiones ligamentarias, aunque, como hemos referido, hay que descartar procesos urológicos, entre ellos la CI.

En efecto, con los recientes avances experimentados en el conocimiento de la CI, se ha profundizado en los complejos síntomas distintivos de la CI, y están disponibles nuevas técnicas diagnósticas. Los

158 ginecólogos podemos sospechar, ante una paciente con DPC, la presencia de una CI mediante:

— Un simple cuestionario, el Pelvis Pain and Urgency/Frequency (PUF) Patient Symptom Scale¹, que debe usarse antes de cualquier procedimiento invasivo. Sólo se tarda 5 min en completarlo, y la puntuación está comprendida entre 0 y 35, de modo que una puntuación total ≥ 10 se correlaciona directamente con un PST positivo, mientras que una puntuación ≥ 15 indica, con una gran posibilidad, la presencia de una CI.

— El PST^{1,17}.

Parsons et al¹, mediante el PUF y el PST, estiman que aproximadamente 130 millones de mujeres americanas, una de cada 4,5, pueden tener IC.

En resumen, tras realizar una cuidadosa historia clínica, el PUF y el PST pueden ayudar al ginecólogo a establecer un diagnóstico de sospecha de CI²¹, y así ofrecer a las pacientes un tratamiento lo más precoz posible (fig. 1).

TRATAMIENTO

Una vez diagnosticado este síndrome, es fundamental realizar una terapéutica eficaz y ágil, pues, si no se trata o si se demora el tratamiento, puede progresar a síntomas graves y continuos, deteriorar sustancialmente la calidad de vida y provocar un daño tisular permanente²². Asimismo, el tratamiento debe ser multimodal²³ para poder controlar los distintos mecanismos de la enfermedad responsables de los síntomas mencionados.

No hay tratamientos que sean igual de eficaces para todas las pacientes con CI. Como indican Wessellmann et al⁴ y Sant²⁴, el tratamiento del dolor asociado a CI, así como de otros síntomas, debe considerarse como parte de un plan terapéutico integral para la CI. Tanto los médicos como los pacientes tienen que trabajar en estrecha colaboración para adaptar el tratamiento y conseguir buenos resultados.

Normas generales

Dichas normas están dirigidas a suprimir o intentar evitar en lo posible los modos de vida estresan-

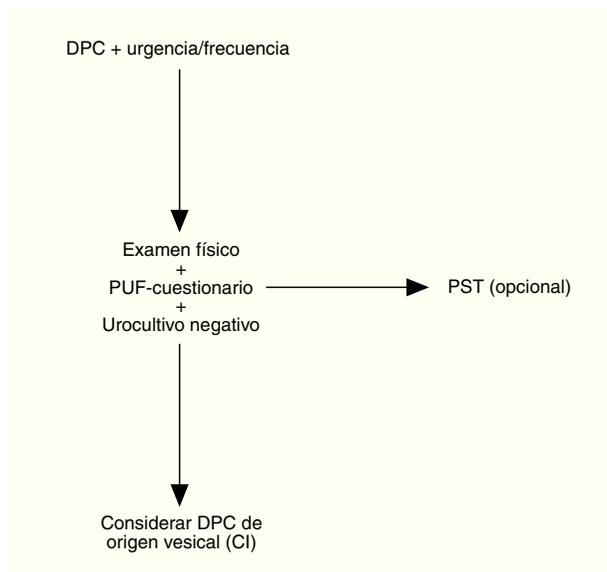


Figura 1. Algoritmo simplificado para el diagnóstico de cistitis intersticial (CI)/dolor pélvico crónico (DPC) de origen vesical. PST: Test de sensibilidad al potasio; PUF: Pelvis Pain and Urgency/Frequency Test. Adaptado de Parsons et al. *The Female Patient*. 2002; Suppl:14.

tes y excluir los posibles irritantes de la dieta. Así, los alimentos que causan irritación son sustancias que contienen cafeína (café, chocolate), frutas ácidas (incluidos zumos), alcohol, tomates y bebidas carbónicas. Sin embargo, cada paciente es diferente. Seguir a diario los alimentos consumidos y los síntomas que aparecen puede ayudar a las pacientes a identificar el alimento causante.

Tratamiento farmacológico de uso sistémico

En términos generales, los buenos resultados se apoyan en la siguiente tríada terapéutica:

1. Lograr la desactivación de las terminaciones nerviosas sensitivas mediante el empleo de amitriptilina, imipramina o algún inhibidor de la recaptación de serotonina.

2. Inhibir la respuesta alérgica con el uso de antihistamínicos.

3. Control del epitelio disfuncional mediante compuestos heparinoides.

Por tanto, usaremos:

— Antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, para aumentar el umbral del dolor²⁵. Hay que tener en cuenta que la CI es un complejo síndrome y el dolor es, generalmente, el peor de los síntomas. La dosis de amitriptilina será de 25 mg/día, tomada a la hora de acostarse, y se incrementará a 50 mg/día después de 1-2 meses. Su principal efecto secundario es la sedación. En general, su administración a largo plazo es un aceptable, seguro y efectivo tratamiento de la CI²⁶.

— Antihistamínicos, cuya presunta acción sería inhibir los efectos producidos por la histamina liberada por los mastocitos, con un índice de respuesta de alrededor del 50%:

- Hidroxicina diclorhidrato (Atarax[®]), con la misma posología que la amitriptilina. Es un antagonista de receptores H1.

- Cimetidina (anti-H2).

— Heparina de bajo peso molecular, con efecto antiinflamatorio y antihistamínico. Pudiera actuar restituyendo la capa de mucina del urotelio vesical.

— Pentosanpolisulfato (PPS) oral (Elmiron[®]) en tandas de 2 meses. Se trata de un agente anticoagulante, con menos efectos adversos que una anticoagulación convencional con agentes antivitaminas K. La estructura molecular del PPS es similar a la de los glucosaminoglucanos presentes en la superficie mucosa vesical. Este medicamento, que es el único por vía oral aprobado para el tratamiento de la CI en Estados Unidos, se cree que ayuda a restaurar la capa mucosa y así, restablecer la impermeabilidad a las soluciones urinarias. Diversos estudios clínicos²⁷⁻³⁴ muestran que el PPS es eficaz en el tratamiento de la CI. Sus efectos adversos tienden a ser leves, infrecuentes y transitorios, y los más frecuentes son: alopecia, diarrea, náuseas, cefalea, exantema cutáneo, dispepsia y dolor abdominal³¹. La dosis estándar es de 100 mg, 3 veces al día, administrado 1 h antes o 2 h después de la comida³¹. El PPS se puede asociar con hidroxicina o amitriptilina para tratar los síntomas relevantes en casos graves o avanzados.

— Otros fármacos de uso sistémico³⁵:

- L-arginina oral, en dosis de 1.500 mg/día.

- Ciclosporina, en dosis de 1,5 mg/kg 2 veces al día. Diversos estudios recientes^{36,37} llegan a la conclusión de que este preparado es superior al PPS desde el punto de vista de los resultados terapéuticos, de tal forma que debe considerarse como una opción en pacientes con CI grave en las que ha fallado otros tratamientos.

- Inmunosupresores (azatioprina), con mejoría clínica evidente, pero con importantes efectos secundarios (leucopenia, inmunodepresión).

- Corticoides, que mejoran la inflamación, pero cuyo uso prolongado se debe desaconsejar por sus efectos colaterales. Soucy y Gregoire³⁸ administraron prednisona, 25 mg/día durante 1-2 meses, disminuyendo posteriormente la dosis, en casos de pacientes con CI grave ulcerativa que no respondían a tratamientos convencionales, y obtuvieron buenos resultados, especialmente en el control del dolor asociado al cuadro.

- Analgésicos no opiáceos u opiáceos (fundamentalmente estos últimos, en casos muy seleccionados).

- Montelukast (Singulair), antagonista de receptor de leucotrieno I, usado habitualmente en el tratamiento del asma. En el caso de la CI y en dosis de 10 mg/día, durante 2 meses, consigue disminuir el dolor y la frecuencia miccional.

- Factor de crecimiento nervioso, usado una vez por semana durante 3 meses.

- Glicerofosfato cálcico.

- Dextroanfetamina sulfato, que puede ser una terapia muy eficaz en los recalcitrantes casos de CI³⁹.

Tratamiento farmacológico de aplicación intravesical

Los pacientes con CI se pueden beneficiar de la instilación intravesical⁴⁰ de soluciones terapéuticas. Dicha terapia, no ha experimentado grandes cambios durante los últimos años⁴¹. Se usan los siguientes preparados:

— Instilaciones intravesicales con dimetilsulfóxido (DMSO) que, gracias a su efecto analgésico, espasmolítico y antiinflamatorio, se han mostrado eficaces en el 70-80% de las pacientes, con una duración entre 2 y 12 meses. Se administra en dosis de 50 ml al 50%, que se retiene en la vejiga 15-30 min, repitiendo

160 do su administración a intervalos de 2-4 semanas. La mayoría de los autores^{16,41} confirma su eficacia y seguridad, y no presenta efectos secundarios. Es uno de los pocos fármacos aprobados por la Food and Drug Administration en el tratamiento de la CI. Es raro, pero puede aparecer dolor durante su instilación, en cuyo caso se debe usar lidocaína, 10 ml al 1%. Más raro aún es que provoque una alteración del cristalino y la elevación de las enzimas hepáticas.

— Nitrato de plata. En desuso, por disponerse de mejores terapias y por sus posibles complicaciones, al ser un cáustico.

— Capsaicina, que puede actuar causando una desensibilización de las fibras nerviosas aferentes del dolor.

— Ácido hialurónico⁴², cuya instilación local intentaría reponer los valores normales subepiteliales previos a la instauración de la enfermedad.

— Bacilo Calmette-Guérin (BCG). Aunque su perfil de seguridad es aceptable, su efectividad en el tratamiento de pacientes con CI moderada o grave no ha sido corroborada⁴³.

— Cromoglicato sódico al 4%. Se trata de un agente estabilizador de mastocitos que inhibiría la liberación de histamina.

— Nuevas soluciones. Incluyen la combinación²² de PPS 100-200 mg (1-2 cápsulas de 100 mg cada una disueltas en 10 ml de solución salina) o heparina, 10.000-40.000 U, y ayudan a reparar y restaurar la mucosa vesical, con 10 ml de lidocaína al 1% o 16 ml al 2%, usada como anestésico, y 3 ml bicarbonato sódico al 8%, empleado para incrementar la absorción de la lidocaína. En un estudio³¹, dicha solución intravesical alivió los síntomas inmediatamente y de forma significativa en 41 (75%) de 55 pacientes con CI. Se puede enseñar fácilmente a las pacientes a preparar la solución en casa.

En estos tratamientos farmacológicos con instilación intravesical se debe hacer una evaluación a los 3-6 meses de iniciar el tratamiento²² (tabla 2):

— Si responden al tratamiento, se debe mantener la misma pauta.

— Si no hay una respuesta adecuada, se debe derivar a las pacientes al urólogo, para realizar un estudio cistoscópico.

En una reciente revisión realizada por Karsenty et al⁴⁴ de las publicaciones en inglés sobre la CI, des-

Tabla 2 Tratamiento conservador de la cistitis intersticial

Pentosan polisulfato sódico (PPS) 100 mg 3 veces/día
Hidroxicina (si es necesario) 25 mg al acostarse, incrementando a 50-100 mg/día durante época de alergia
Amitriptilina (si es necesaria) 25 mg al acostarse, incrementando a 50 mg/día después de 1-2 meses.
Solución terapéutica intravesical 3-7 veces a la semana durante, al menos, 2 semanas
Mezclar la siguiente instilación dentro de la vejiga vacía y retenerla durante aproximadamente 30 min:
PPS 100-200 mg (1-2 cápsulas de 100 mg cada una, disueltas en 10 ml de suero salino) o heparina 10.000-40.000 U
10 ml de lidocaína al 1%, o 16 ml al 2%
3 ml de bicarbonato sódico al 8,4%
Evaluar a los 3-6 meses de iniciar el tratamiento:
Si responde, continuar tratamiento
Si no responde, derivar al urólogo

Tomado de Rosenberg et al²².

de enero de 1966 hasta agosto de 2005 listadas en MEDLINE, y seleccionando los estudios clínicos sobre el tratamiento de la CI, estos autores hallan que 3 terapias están sustentadas con un alto nivel de evidencia: la cimetidina y la amitriptilina orales y la aplicación intravesical de DMSO.

Tratamientos físicos

— TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*). Método no invasivo que influencia la señal sensorial de un área dolorosa. Aunque es un tratamiento prometedor, que consigue una disminución de la frecuencia miccional y el dolor, la experiencia clínica con esta nueva modalidad terapéutica es aún muy limitada.

— Distensión vesical, practicada al mismo tiempo que la cistoscopia, aunque también es factible realizarla con balón de Helmstein. Tiene un triple valor: terapéutico (mejoría de la clínica), diagnóstico (el que nos proporciona ya de por sí la cistoscopia) y pronóstico (una capacidad inferior a 200 ml indica un peor pronóstico). Esta técnica, que se debe practicar siempre con anestesia general, se realiza distendiendo la vejiga durante 1-2 min a una presión de 80 cmH₂O, y procediendo tras la cistoscopia a una segunda distensión vesical durante 8 min.

El mecanismo por el cual la hidrodistensión mejora los síntomas se desconoce. La mejoría producida por este mecanismo tiene una duración relativamente corta, con una media de 2 meses⁴⁵; puede repetirse el procedimiento, aunque parece ser que, a medida que la enfermedad progresa, los síntomas se hacen más refractarios al tratamiento mediante hidrodistensión vesical¹⁶. Un grupo de investigadores canadiense⁴⁵ halló que la hidrodistensión vesical tiene una escasa aplicación como método diagnóstico, mientras que, como terapéutica, en el 56% de las pacientes se obtuvo una mejoría clínica.

Sus posibles complicaciones incluyen la hematuria, la retención urinaria y la rotura vesical.

— Acupuntura, con efectos limitados. Pretende tratar la frecuencia y la urgencia.

— Denervación periférica, rara vez indicada.

— Fotorradiación con láser, con escasos resultados.

— Terapia con oxígeno hiperbárico. Van Opphoven et al⁴⁶ comunican que un total de 30 sesiones constituye un tratamiento seguro y efectivo, y con él se obtiene una importante mejoría sintomática.

— Masaje transvaginal de la musculatura del suelo pélvico mediante la técnica de Thiele⁴⁷.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía endoscópica

— Resección transureteral (RTU) de lesiones vesicales. Puede producir remisiones parciales, aunque la clínica suele recaer y su práctica repetida puede condicionar la aparición de microvejiga retráctil. Es una técnica que no tiene ninguna aplicación en la forma no ulcerativa.

— Láser. Se usa el de neodimio-Yag. Su ventaja con respecto a la RTU es que disminuye la formación de cicatrices, y se puede aplicar a las formas ulcerativas.

Cirugía abierta

— Denervación vesical. Método antiálgico en pacientes que no responden a ninguna terapéutica y con una clínica muy acusada; se puede realizar una resección presacra, radiculotomías de los plexos sacros, cordotomías, etc. Todas éstas son técnicas agresivas, con resultados dispares y que pueden tener como complicación fundamental el desarrollo de una vejiga neurogénica.

— Cistoplastia de aumento, indicada en los casos con reducción grave de la capacidad funcional vesical.

— Cistectomía supratrigonal.

— La cistectomía total, con derivación urinaria externa, también podría estar indicada, aunque esta opción radical debe reservarse como último recurso, cuando la enfermedad es totalmente refractaria a cualquier otro tratamiento.

El seguimiento de estas pacientes es esencial. Es importante realizar un tratamiento y un seguimiento apropiados, para evitar, por ejemplo, tratamientos quirúrgicos innecesarios. Rosenberg et al²² llevan a cabo revisiones mensuales durante los 3 primeros meses y, posteriormente, cada 3 meses. Las pacientes deben comprender que la enfermedad se caracteriza por la aparición de períodos intermitentes de exacerbaciones y remisiones. Las exacerbaciones periódicas se tratan cuando se presentan, porque no se ha demostrado que la terapia a largo plazo sirva para prevenir o retrasar los episodios recurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parsons CL, Dell J, Stanford EJ. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecology cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology*. 2002;60:573-8.
2. Chung MK, Chung RP, Gordon D. Interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain: The «Evil Twins» syndrome. *JSL*. 2005;9:25-9.
3. Vidal A, Rico B, Ayuso M, Angulo J, Ruiz M, Mugtíerza J, Sanz M. Dolor pélvico crónico: enfoque multidisciplinario. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000;7:375-89.
4. Wesselmann U, Magora F, Ratner V. Dolor de origen urogenital. *Rev Soc Esp Dolor*. 2001;8:428-32.
5. Forrest JB. Epidemiology and quality of life. *J Reprod Med*. 2006;51:227-33.

6. Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TL, Aaltomaa S, Lehtoranta K, Auvinen A. Finnish interstitial cystitis. Pelvic Pain Syndrome Study Group. *J Urol.* 2005;174;2:581-3.
7. Rosenberg MT, Hazzard M. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office. *J Urol.* 2005;174:2231-4.
8. Carballido J, Olivier C, Hernández A. Patología inflamatoria e infección del urotelio. Cistitis y cistopatías. *Medicina.* 1997; 7:2917.
9. Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barne G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol.* 1998;159:1862-7.
10. Elbadawi A. Interstitial cystitis. A critique of current concepts with a new proposal for pathological diagnosis and pathogenesis. *Urology.* 1997;47:14.
11. Sant GR, Theoharides TC. The role of the mast cell in interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994;21:41-53.
12. Driscoll A, Teichman JMH. How do patients with interstitial cystitis present? *J Urol.* 2001;166:2118-20.
13. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population bases study. *J Urol.* 1999;161:549-52.
14. Alagiri M, Chottiner S, Rotner V. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronica diseases and pain syndromes. *Urology.* 1997;49:52-7.
15. Pontari MA. Use of cystoscopy, bladder biopsy and hydrodistension in the diagnosis and treatment of interstitial cystitis. Presented at: Reserch insights into interstitial cystitis: a basic and clinical science symposium. Alexandria, 30 de octubre a 1 de noviembre de 2003.
16. Tejerizo JC, Gueglio G. Cistitis intersticial. *Rev Arg Urol.* 2004; 69:136-41.
17. Parsons CL. Argument for the use of the potassium sensitivity test in the diagnosis of interstitial cystitis. *Int Urogynecol J.* 2005;16:430-1.
18. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysioly: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology.* 2003;62:976-82.
19. Vallés ML, Puente C, Martín C, Albarrán ME. Cistitis intersticial. *Medicina General.* 2002;41:130-1.
20. Dolor pélvico crónico. Protocolos SEGO (protocolo n.º 59). *Prog Obstet Ginecol.* 2002;45:415-7.
21. Evans RJ, Stanford EJ. Current issues in the diagnosis of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *J Reprod Med.* 2006;51 Suppl 3:241-52.
22. Rosenberg M, Parsons CL, Page S. Interstitial cystitis: a primary care perspective. *Cleveland Clin J Med.* 2005;72;8:698-704.
23. Dell JR, Butrick CW. Multinodal therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *J Reprod Med.* 2006; 51 Suppl 3:253-60.
24. Sant GR. Interstitial cystitis. New York: Lippincott-Raven; 1997.
25. Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 1989;41:846-8.
26. Van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J Urol.* 2005;174:1837-40.
27. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosan-polysulfate. *J Urol.* 1993;150:845-8.
28. Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology.* 1997;49:93-9.
29. Parson CL, Forrest J, Nickel JC. Effect of pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity. *Urology.* 2002; 59:329-33.
30. Elmiron (pentosan polysulfate sodium capsules) prescribing information. Mountain View: Alza Pharmaceuticals; 2002.
31. Parsons CL. Current strategies for managing interstitial cystitis. *Exp Opin Pharmacother.* 2004;5:287-93.
32. Nickel JC, Barkin J, Forrest J. Elmiron Study Group. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology.* 2005;65:654-8.
33. Muthusamy A, Erickson DR, Sheykhnazari M, Bhavanandan VP. Enhanced binding of modified pentosan polysulfate and heparin to bladder: a strategy for improved treatment of interstitial cystitis. *Urology.* 2006;67:209-13.
34. Anderson VR, Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs.* 2006;66:821-35.
35. Cistitis intersticial y otras cistopatías. I Curso de Formación Avanzada Salud Vesical. Barcelona: Almirall Prodesfarma; 2003.
36. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol.* 2005;174:2235-8.
37. Parsons CL, Lowell C. Is ciclosporin an effective treatment for interstitial cystitis? *Nature Clin Pract Urol.* 2006;3:364-5.
38. Soucy F, Gregoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol.* 2005;173:841-3.
39. Check JH, Katsoff B, Citerone T, Bonnes E. A novel highly effective treatment of interstitial cystitis causing chronic pelvic pain of bladder origin: case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32:247-9.
40. Moldwin RM, Sant GR. Interstitial cystitis: a pathophysiology and treatment update. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45:259-72.
41. Toft BR, Nordling J. Recent developments of intravesical therapy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a review. *Curr Opin Urol.* 2006;16:268-72.
42. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, Hohlbrugger G, Pfluger H. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in womwn with interstitial cystitis? *Eur Urol.* 2005;47:393-7.
43. Mayer R, Propert KJ, Peters KM. Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A randomized controlled trial of intravesical ba-

- cillus Calmette-Guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol*. 2005;173:1186-91.
44. Karsenty G, Aitaweel W, Hajebrahimi S, Corcos J. Efficacy of interstitial cystitis treatments: a review. *Science Direct-EAU-EBU Update Series*. 2006;4:47-61.
45. Ottem DP, Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology*. 2005;66:494-9.
46. Van Opphoven A, Rossbach G, Pajonk F, Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol*. 2006;176:1442-6.
47. Oyama IA, Rejba A, Lukban JC. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology*. 2004;64:862-5.