

SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA/CISTITIS INTERSTICIAL

*Herney Andrés García P.
José Daniel Osorio*

HISTORIA

- Parrish (1836) describió inicialmente los síntomas severos del tracto urinario bajo sin cálculo.
- Skene (1887) define la cistitis intersticial como “inflamación que ha destruido la mucosa y se extiende a la muscular”.
- Hunner (1915) describe áreas de sangrado en la pared vesical.
- Hand (1949) dice que a la cistoscopia se encuentran hemorragias submucosas en distintos grados.
- Walsh (1978) describe hemorragias petequiales (glomerulaciones).
- Messing y Stamey (1978) hacen énfasis en el diagnóstico temprano para cortar con el círculo vicioso.

DEFINICIONES

Existen diferentes definiciones, algunas con fines investigativos, otras con fines prácticos, sin embargo la definición más aceptada a nivel mundial es la de la Sociedad Internacional de Continencia (ICS). Ésta hace la división entre síndrome de vejiga dolorosa y cistitis intersticial.

Síndrome de vejiga dolorosa (PBS): Dolor suprapúbico relacionado con el llenado vesical, acompañado de otros síntomas relacionados tal

como aumento de la frecuencia diurna y nocturna, en ausencia de infección u otra enfermedad.

Cistitis intersticial (CI): PBS más cambios cistoscópicos e histopatológicos.

También se debe tener presente la definición de dolor pélvico crónico: Dolor no cíclico de 6 o más meses de evolución que se localiza a la pelvis anatómica, la pared abdominal en o por debajo del ombligo, la región lumbosacra y/o los glúteos, y es de suficiente severidad para que al paciente lo incapacite o busque ayuda médica.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la cistitis intersticial (CI) va en aumento, probablemente por la conciencia de buscarla. Se encontraba 18 /100000 mujeres en 1975, actualmente se encuentra en 530 - 12600 / 100000 mujeres.

Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 5 a 1 y su diagnóstico se realiza alrededor de los 40 años.

El paciente que tiene como diagnóstico una cistitis intersticial o un síndrome de vejiga dolorosa es alguien que constantemente está buscando consulta médica, probablemente ansioso con otras patologías asociadas, Esto hace que los costos sean altos tanto para el sistema de salud como para el paciente.

Es claro que el diagnóstico de cistitis intersticial es de exclusión, esto quiere decir que primero se deben descartar otras entidades para poder concluir que el paciente presenta cistitis intersticial.

Muchas de las entidades ginecológicas simulan esta entidad, aproximadamente 15% de todas las mujeres sufren dolor pélvico crónico de distintas etiologías, 30% de éstas son referidas al ginecólogo; sin embargo, hasta un 80% de estas pacientes tienen un dolor de origen vesical que finalmente debe ser manejado por el urólogo.

ETIOLOGÍA

La etiología de la CI, puede involucrar numerosos factores. Se han propuesto causas linfáticas, infecciosas, neurológicas, psicológicas, autoinmunes, y de tipo vascular. Los síntomas de frecuencia y urgencia urinaria o de dolor son sólo la respuesta a la vejiga de estímulos nocivos. En un paciente dado, cualquiera o la combinación de distintos mecanismos pueden culminar en una lesión a la vejiga que da por resultado esos síntomas.

A continuación se describirán algunos de los posibles factores causales/riesgo que finalmente llevarán al desarrollo de cistitis intersticial:

Autoinmune/inflamación

Estos pacientes presentan 40% ANA's positivos, 75% autoanticuerpos vesicales y 65% anticuerpos no específicos que son mayores que en los controles observados.

En diferentes estudios han encontrado un aumento de linfocitos T CD 4 y CD 8, aumento IL-6 en orina, activación del sistema Kinina-Kallicreina, ausencia de IL-1b y una disminución del óxido nítrico sintetasa.

Mastocitos

El 40% de estos pacientes se asocian con un proceso alérgico; la presencia de mastocitos es encontrada en tanto orina como en el tejido vesical. Se libera histamina que es la causante del dolor, la hiperemia y la fibrosis que se forma al final del proceso.

Permeabilidad epitelial

En situaciones normales, el urotelio está conformado por células en sombrilla y glucosaminoglicanes, entre otros elementos. Las células en sombrilla en conjunto con los glucosaminoglicanes son la principal barrera contra los patógenos por su efecto antiadherente y de control del paso de sustancias debido al control de la permeabilidad.

Recientemente, Parsons y col. han sugerido que la permeabilidad del epitelio vesical contribuye a la etiología de la CI, y promueve que ésta es el resultado de una alteración del delicado equilibrio entre los mecanismos protectores de la superficie vesical y factores potencialmente citotóxicos de la orina.

Neurobiología

En el proceso inflamatorio crónico se libera sustancia P, neurokinina A que generan aumento de la permeabilidad urotelial y llevan a un aumento en la actividad simpática, de esta manera se pueden alterar, la innervación, los mecanismos de proceso central y las respuestas del tejido al dolor.

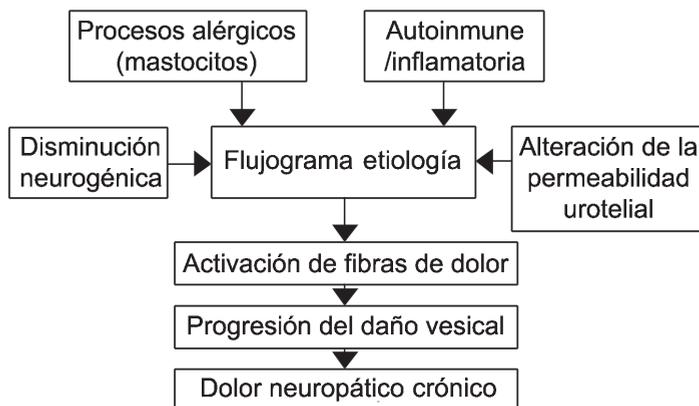


Figura 11.1. Etiología de la cistitis intersticial

DIAGNÓSTICO

Al valorar un paciente con urgencia/frecuencia y/o dolor pélvico, el objetivo principal es excluir otros trastornos ginecológicos o urológicos que pudieran producir estos síntomas. Una vez que se ha descartado otros trastornos, es importante distinguir las fases tempranas de la CI de las más avanzadas.

Se requiere un alto nivel de sospecha en aquellos pacientes con un síndrome doloroso crónico (urgencia, frecuencia, dolor). Es recomendado basarse en la definición del ICS.

Recuerden que la historia clínica y el examen físico es el pilar fundamental de todo diagnóstico.

El diagnóstico de la cistitis intersticial es de exclusión. Se deben excluir otras patologías, principalmente las ginecológicas en la mujer, tomar un cultivo de orina y si este proceso es negativo, se continuará con el proceso diagnóstico que incluirá cistoscopia, urodinamia y biopsia vesical.

Los síntomas principales son:

- Urgencia urinaria.
- Dolor pélvico.
- Frecuencia.

Uroanálisis/Urocultivo: Importante para demostrar hematuria y descartar infección del tracto urinario.

Urodinamia: Se encuentra principalmente una capacidad vesical reducida. El 90% de las pacientes tienen capacidad por debajo de 350 cc en la

cistometría. Sin embargo la urodinamia no es utilizada como diagnóstico de cistitis intersticial.

Cistoscopia: Tradicionalmente, el diagnóstico de CI mediante cistoscopia dependía de uno de los siguientes hallazgos: 1) úlcera de Hunner o 2) la presencia de glomerulaciones o hemorragias petequiales. Debido a que las úlceras de Hunner sólo aparecen en un 10% de los pacientes y las glomerulaciones en 80% con CI, la no presencia de ellas no excluye su diagnóstico.

En CI, la cistoscopia es primariamente importante como maniobra diagnóstica y terapéutica; en esta se realiza la hidrodistensión cistoscópica a 80 cm H₂O por 1 - 2 minutos, con anestesia.

Prueba de cloruro de potasio: La prueba de potasio de Parsons se basa en la hipótesis de que la capacidad de la vejiga para mantener el epitelio impermeable está deteriorada en individuos con CI. La prueba implica colocar una solución de 40 ml de cloruro de potasio molar a 0.4 dentro de la vejiga del paciente por un pequeño catéter.

En un individuo con CI, la impermeabilidad normal del epitelio evita que el catión entre en la superficie vesical y la solución no provoca síntomas de urgencia o dolor. En un individuo con CI, el epitelio permeable permite que el potasio se difunda a través de las células transicionales y despolarice los nervios sensitivos de la vejiga, causando urgencia o dolor.

El test de potasio es positivo en 70 - 90% de los pacientes con cistitis intersticial, puede ser un buen predictor pero no es válido como test diagnóstico.

Falsos positivos: Cistitis post irradiación, bacteriana, malignidad.

Falsos negativos: Instilación con dimetil sulfóxido (DMSO), instilación con heparina, hidrodistensión, medicación para dolor.

Existen otros marcadores en el momento en investigación que se describirán a continuación:

Factor antroliferativo (APF): La hipótesis es que las células del urotelio vesical de los pacientes con CI crecen menos rápido que las de los pacientes normales. El factor antiproliferativo (APF) es secretado por el urotelio de los pacientes con CI. Se ha encontrado que su sensibilidad y especificidad es mayor del 95% para CI.

Glicoproteína 51: Es una glicoproteína secretada por el urotelio, actúa como uno de los principales mecanismos de defensa, sin embargo en aquellos pacientes con CI los niveles de esta proteína están disminuidos. Sugiere ser un importante marcador diagnóstico pero aún se encuentra en investigación.

Diagnósticos diferenciales:

- Endometriosis.
- Vejiga hiperactiva.
- Infección urinaria, sexual, vaginal.
- Vulvodinia.
- Sd adherencial.
- Prolapsos.
- Urolitiasis.
- Disfunción de piso pélvico.
- Prostatitis.
- Colon irritable.
- Otros.

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con CI se basa en la educación y empoderamiento del paciente; debe ser interdisciplinario y recordar que es un tratamiento crónico.

Hay algunas alternativas que nos ofrecen beneficio a corto plazo como son el control de la ingesta de líquidos, la fisioterapia de piso pélvico y aumentar el intervalo miccional.

Otras terapias como evitar ciertos alimentos, la acupuntura y la terapia herbal no han mostrado beneficios.

Terapia oral

Analgésicos: Base de las demás terapias.

Antidepresivos tricíclicos (ATC): Amitriptilina es la de elección, dado que tiene un efecto anticolinérgico central y periférico, inhibe la recaptura de norepinefrina y serotonina. Es analgésico y sedativo. Se utiliza en dosis progresivas de 25 a 75 mg cada noche. Eficacia del 40% contra placebo, muestra mejoría del dolor y de la urgencia.

Antihistamínicos: Inhiben la liberación de histamina de los mastocitos. Se utiliza hidroxicina a dosis de 25 mg cada noche, pero se puede aumentar a 2 o 3 veces al día, sin embargo tiene poco efecto contra placebo.

Otros medicamentos que se han utilizado son: Monteukast, neurolepticos, relajantes musculares.

Pentosan polysulfate sodium (PPS): Es el único medicamento oral aprobado por la FDA. Su nombre comercial es Elmirón; se utiliza a dosis de 100 mg, 3 veces al día, por 3 - 6 meses de manejo continuo para en-

fermedad leve y 6 - 12 meses para moderado o severo. Mas del 50% de reducción del dolor comparado con otras terapias orales.

El problema es que es muy costoso y los pacientes suspenden el tratamiento.

Terapia intravesical

Nitrato de plata: Solución 1/5000. Se instila 30 - 60 cc se deja por 3-4 minutos, se repite interdiario y se aumenta progresivamente la concentración (1/2500, 750, 500, 400, 200, 1/100). No hay ensayos clínicos controlados sin embargo algunos artículos sugieren un éxito del 60%.

Sulfato de heparina: Se utiliza una mezcla de 40000 u en 20 cc SS se deja por 30 - 60 minutos y se repite diariamente. No hay experimentos clínicos controlados pero disminuye los síntomas en un 60%.

PPS: Se utiliza una mezcla de 300 mg en 50 cc SS 2 veces por semana. Hay meta-análisis que favorece la intervención, basado en experimentos clínicos, sin embargo los intervalos de confianza son amplios, lo que sugiere que faltan más estudios para soportarlo.

Bacilo Calmett-Guerin (BCG): Diferentes estudios de BCG contra placebo y otras terapias, las conclusiones son contradictorias pero para resumir: El BCG es mejor que el placebo porque disminuye dolor y síntomas pero no es mejor que el DMSO.

Dimetil sulfoxido (DMSO): Único aprobado por la FDA para terapia intravesical. Es un producto de la pulpa de la madera; actúa como antiinflamatorio, analgésico, penetra en la membrana, relaja el músculo liso y desensibiliza las vías de dolor.

Se utiliza 50 cc solución al 50% por 15 min cada sem x 8 sem. Hay experimentos clínicos que muestran 70% de eficacia inicial, sin embargo con hasta 50% de recaída. Existe un meta-análisis con pocos datos disponibles que muestran pocas diferencias con placebo. Incluso se podría utilizar el DMSO en una concentración del 30%, dado que la instilación de la concentración al 50% puede producir dolor intenso, lo que lleva a discontinuar la terapia. Es claro que se requieren más estudios para avalar esta práctica.

Entre otras terapias se encuentran: La neuromodulación, la hidrodistensión y la terapia quirúrgica, esta última no está recomendada.

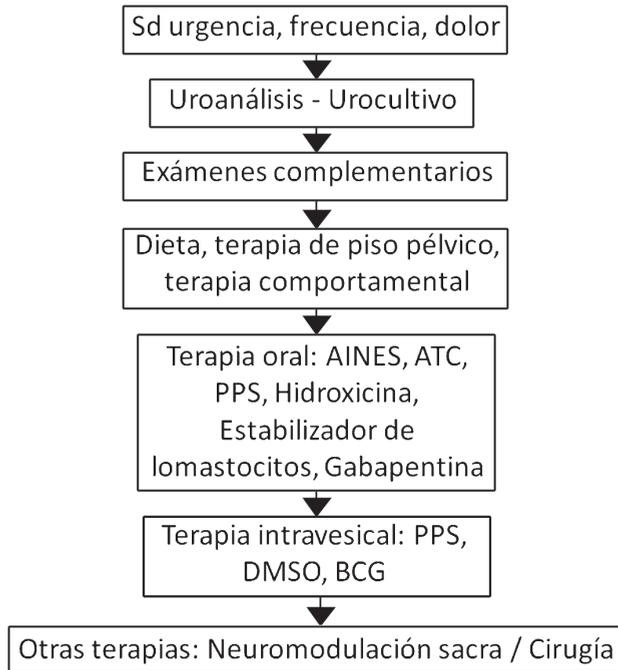


Figura 11.2. Manejo integral de la cistitis intersticial.

MENSAJES PARA RECORDAR

- La cistitis intersticial es una enfermedad de alta prevalencia, principalmente en mujeres.
- La etiología no está clara: Alteración de la membrana, autoinmune/inflamatorio, alérgico, disfunción neurogénica.
- Su diagnóstico es de exclusión.
- Los principales síntomas son: Urgencia, frecuencia y dolor suprapúbico.
- El tratamiento debe ser multimodal: Psicológico, analgésicos, terapia oral y terapia intravesical.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. et al. (2002), *Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. *Neurourol Urodyn*; 21(2):167-178.

Al-Hadithi HN, Williams H, Hart CA, Frazer M, Adams EJ, Richmond DH. et al. (2005), *Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome*. *J Urol*; 174(1):151-154.

Baykal K, Senkul T, Sen B, Karademir K, Adayener C, Erden D. (2005), *Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis*. *Urol Int*; 74(4):361-364.

Ehren I, Hosseini A, Lundberg JO, Wiklund NP (1999), *Nitric oxide: a useful gas in the detection of lower urinary tract inflammation*. *J Urol*; 162(2):327-329.

Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ (2005), *The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis*. *BJU Int*; 96(7):1063-1066.

Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L Jr. (1999), *The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study*. *J Urol*; 161(2):553-557.

Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR (1997), *Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis*. *Urology*; 50(1):39-43.

Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. (2005), *Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product*. *Scand J Urol Nephrol*; 39(2):143-147.

Logadottir YR, Ehren I, Fall M, Wiklund NP, Pecker R, Hanno PM (2004), *Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis*. *J Urol*; 171(3):1148-1150.

Lokeshwar VB, Selzer MG, Cerwinka WH, Gomez MF, Kester RR, Bejany DE, et al. (2005), *Urinaryuronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity*. *J Urol*; 174(1):344-349.

Mayer R, Probert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D. et al. (2005), *Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis*. *J Urol*; 173(4):1186-1191.

Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernandez-Graulau J, Kaufman D. et al. (2005), *Elmiron Study Group. Randomized, double-blind, dose-*

ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. Urology; 65(4):654-658.

Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, et al. (2004), *Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC).* Eur Urol; 45(5):662-669.

Ochs RL. (1997), *Autoantibodies and interstitial cystitis.* Clin Lab Med; 17(3):571-579.

Ottum DP, Teichman JM. (2005), *What is the value of cystoscopy with hydro-distension for interstitial cystitis?* Urology; 66(3):494-499.

Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S, Fall M. (2000), *Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double blind study.* J Urol; 164(6):1912-1915.

Proper T, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. (2007), *Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. Did patients with interstitial cystitis who failed to respond to initial treatment with bacillus Calmette-Guerin or placebo in a randomized clinical trial benefit from a second course of open label bacillus Calmette-Guerin?* J Urol; 178(3 Pt 1):886-890.

Parsons CL (2005), *Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis.* Urology; 65 (1):45-48.

Peeker R, Fall M. (2002), *Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease.* J Urol; 167(6): 2470-2472.

Rössberger J, Fall M, Peeker R. (2005), *Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome.* Scand J Urol Nephrol; 39(1):73-77.

Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K et al (2005), *Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study.* J Urol; 174(6):2235-2238.

Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. (2004), *Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A.* J Urol; 171(6 Pt 1):2138-2141.

Sorensen RB. (2003), *Chondroitin sulphate in the treatment of interstitial cystitis and chronic inflammatory disease of the urinary bladder.* Eur Urol; Suppl 2:16-18.

Steinhoff G (2003), *The efficacy of chondroitin sulfate in treating interstitial cystitis.* Eur Urol; suppl 2:14-16.

Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. (2003), *Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis*. J Urol; 170(3):810-815.

Twiss CO, Kilpatrick L, Triaca V, Arboleda V, Craske M, Ibrahimovic H, et al. (2007), *Evidence for central hyperexcitability in patients with interstitial cystitis*. J Urol; 177(4):49.

Van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. (2004), *A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis*. J Urol; 172(2):533-536.

Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. (2008), *Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal*. Eur Urol; 53(1):60-67.