

UROLOGÍA

CISTITIS INTERSTICIAL

Milén Gil Yee*

SUMMARY

Interstitial cystitis is a condition characterized by urinary symptoms (frequency, urgency, nocturia, chronic bladder pain, feeling of suprapubic pressure) over 6 weeks duration in the absence of infection or other identifiable cause. Its etiology is still unknown. It is more common in women, and has had an incidence of 2.7% - 6.5% of women in the United States, equivalent to 3.3 to 7.9 million women. In men, the incidence is much lower with only 1.3% in the United States. Diagnosis is by detailed medical history, biopsies and urodynamic studies; however

this is controversial because earlier studies have described this pathology as a diagnosis of exclusion.^{1,2,3}

INTRODUCCIÓN

La cistitis intersticial es una patología poco frecuente. Su etiología aún es desconocida, sin embargo se han planteado diversas teorías que no han sido demostradas en estudios a largo plazo. Es más frecuente en mujeres. Se ha presentado una incidencia de 2,7%- 6,5% de las mujeres en Estados Unidos, lo que equivale a 3,3-7,9 millones de mujeres. En hombres la incidencia

es mucho menor con tan solo 1,3% en los Estados Unidos. Su diagnóstico es por medio de una historia clínica detallada y estudios de la urodinamia; sin embargo esto es controversial ya que estudios más antiguos describen que esta patología tiene diagnóstico de exclusión. Cohen et al clasificaron estos síntomas como un “Síndrome Psicossomático”, ya que se le ha relacionado con otros trastornos como la depresión y ansiedad. Los pacientes que padecen de cistitis intersticial se enfrentan a una enfermedad de por vida, que influencia la funcionalidad, sociabilidad y comportamiento

* Medico General

de los mismos; lo que genera un difícil manejo. Los tratamientos aprobados actualmente por la FDA (Food and Drug Administration) son el PPS (Polisulfato de sodio) y el DMSO (Dimetil sulfóxido), además se ha experimentado el uso de otros fármacos como antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos y moduladores inmunes. Estos no han tenido estudios que apoyen una mejoría clínica significativa en los pacientes.^{1,2,3}

DEFINICIÓN

La Asociación Americana de Urología (AUA) publicó sus directrices basadas en la evidencia para el síndrome de cistitis intersticial con la esperanza de mejorar el diagnóstico y tratamiento tempranos. Es una “sensación desagradable (dolor y presión), percibida que esta relacionada con la vejiga urinaria, asociado con síntomas del tracto urinario inferior de más de 6 semanas de evolución en ausencia de infección u otras causas identificables “. La Sociedad Internacional para el Estudio del Síndrome de Dolor de vejiga define el trastorno como el dolor pélvico crónico, presión o molestia percibida que esta relacionada con la vejiga, acompañado de al menos otro síntoma urinario, como frecuencia urinaria. La Asociación Europea

de Urología (EAU) abarca el término BPS (Síndrome de Vejiga Dolorosa), recomendando el uso de cistitis intersticial para un subconjunto de pacientes con signos de inflamación crónica que se extiende por la submucosa, con base en el momento de la cistoscopia con hidrodistensión, y biopsia de la vejiga. El carácter del dolor es la clave para el diagnóstico, típicamente relacionado con el llenado de la vejiga, exacerbado con el aumento de volumen vesical, normalmente se encuentra suprapúbico, pero algunas veces se irradia a la ingle, la vagina, el recto y el sacro. El dolor se alivia con la micción, pero regresa brevemente al continuar con el llenado vesical.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Es más frecuente en mujeres. Se ha presentado una incidencia de 2,7%- 6,5% de las mujeres en Estados Unidos, lo que equivale a 3,3-7,9 millones de mujeres. En hombres la incidencia es mucho menor, solo 1,3% de los hombres en los Estados Unidos. Los primeros estudios se enfocaban en una enfermedad de jóvenes, mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, estudios recientes en varios países han demostrado que se produce en todas las edades, con un pico de incidencia a los 30-50 años de edad. No se ha relacionado con la raza o zona

geográfica.⁶

ETIOLOGÍA

En pacientes sometidos a cistoscopia, anomalías epiteliales se pueden ver en forma de glomerulaciones o úlceras Hunner (figura 1). El urotelio de la vejiga está revestido por una capa protectora de glicosaminoglicanos densos (GAG), que mantiene la impermeabilidad a varios solutos en la orina. Esta propiedad se piensa que es la base de la razón por la instilación de (prueba de sensibilidad K) de potasio en la vejiga de los pacientes con cistitis intersticial, aumentando los síntomas en su mayoría, un atributo que también se puede observar en pacientes con defectos de la mucosa secundarios a cistitis por radiación. Sin embargo, los estudios no han demostrado ninguna diferencia en los niveles totales de GAG entre los controles y los que tienen la patología. La proteína de Tamm-Horsfall (THP) es una proteína que se une a un anión y neutraliza las toxinas



Figura 1. Úlcera de Hunner²

urinarias, proporcionando una función protectora en la vejiga. Se plantea la hipótesis de que las proteínas THP anormales pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la cistitis intersticial. Se ha demostrado que en comparación con los sujetos normales con proteína de THP han reducido contenido de ácido siálico, que es fundamental. Esta deficiencia puede afectar a la neutralización de factores tóxicos en la orina. Existe evidencia adicional de que los niveles de metabolitos urinarios catiónicos son más altos y potencialmente causan más daño a la pared de la vejiga, lo que resulta en un doble insulto. Las biopsias de la pared de la vejiga han demostrado un aumento en el número y la activación de los mastocitos. Estas células contienen mediadores inflamatorios que se cree desempeñan un papel importante en esta patología. La vejiga con células epiteliales de los pacientes con cistitis intersticial producen un nuevo factor antiproliferativo (APF), el epitelio normal de la vejiga no produce este factor en vitro, es una posible causa de adelgazamiento epitelial. Se puede alterar la diferenciación de la formación de la unión estrecha y la proliferación de las células epiteliales de la vejiga, lo que resulta en una disminución de la barrera epitelial. Se ha reportado en estudios individuales que hay

una mayor concordancia entre gemelos monocigóticos que los gemelos dicigóticos. Además, los familiares adultos de primer grado de un paciente con síndrome de vejiga dolorosa tienen unas 17 veces más probabilidades de padecer esta enfermedad. El papel de la deficiencia autoinmune no se ha determinado. Sin embargo, CD81 y CD41 de linfocitos, los linfocitos B, células plasmáticas, y las inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) se han encontrado frecuentemente en la pared de la vejiga de los pacientes con esta patología. Una hipótesis alternativa es que estos pacientes tienen el procesamiento sensorial anormal.^{3,8}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas tienden a variar entre las distintas distribuciones de edad. Para los menores de 30 años la frecuencia diurna es el síntoma más común, seguido igualmente por disuria y urgencia. Para aquellos de 30 a 50 años de edad, nicturia es predominante asociada a la presencia de los otros síntomas. Para los de 60 años o más, nicturia es la presentación clásica y puede ser la única manifestación. En términos de indicadores claves para el médico, nicturia en un paciente joven con dolor pélvico deben elevar el índice de sospecha en

un 50% a 70%. Es importante que la dispareunia se presenta en el 60% de los jóvenes que padecen esta patología. El dolor no está relacionado específicamente con las relaciones sexuales, 40% se queja de dolor en la vejiga después del coito y un número igual refieren exacerbación de los síntomas urinarios. Bogart et al observaron que la mayoría de pacientes con una pareja, presentó 1 o más de los síntomas de disfunción sexual.⁴ La descripción clásica en la cistitis intersticial es un dolor que aumenta con el aumento de volumen de la vejiga y se alivia temporalmente por la micción. Friedlander y colegas informaron que la literatura basada en la recolección de datos mediante un cuestionario específico sugiere que las frutas cítricas, tomates, vitamina C, edulcorantes artificiales, café, té, bebidas alcohólicas carbonatadas y alimentos picantes tienden a exacerbar los síntomas, mientras que el bicarbonato de sodio y glicerofosfato de calcio tienden a mejorarlos. Chocolate, café y té también pueden ser problemáticos para algunos pacientes, aunque el mecanismo exacto es incierto. El alcohol también parece ser un factor desencadenante, vino blanco sugiere ser mejor que el tinto, la cerveza ligera mejor que la oscura, el whisky y el brandy mejor que el tequila y el vodka.^{1,5}

DIAGNÓSTICO

Su diagnóstico por excelencia es de exclusión. En 1987 la NIDDK (National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases) en una reunión de consenso en Bethesda se definió:

Criterios de Exclusión

1. Edad < 18 años
2. Tumores vesicales benignos o malignos
3. Cistitis por radiación
4. Cistitis tuberculosa
5. Diagnóstico de cistitis o prostatitis bacteriana en los últimos 3 meses
6. Vaginitis
7. Cistitis por ciclofosfamida o agentes químicos
8. Divertículo uretral sintomático
9. Cáncer uretral, vaginal, cervical o uterino
10. Herpes genital activo
11. Cálculos vesicales o ureterales.
12. Frecuencia miccional diurna menor de 8 veces/día
13. Nicturia < 2 veces
14. Síntomas que mejoran con antimicrobianos, antisépticos, anticolinérgicos o antiespasmódicos
15. Presencia de contracciones voluntarias del detrusor en la cistometría.
16. Capacidad vesical > de 400 cc con ausencia de tenesmo sensitive

La clave es sin duda una buena historia clínica, además se deben descartar otras enfermedades como endometriosis, infecciones, alteraciones psiquiátricas, entre otras. Se debe solicitar un examen general de orina más un urocultivo para descartar infecciones que sean las causantes de la sintomatología. La cistoscopia con hidrodilatación se ha propuesto con un método diagnóstico para la cistitis intersticial, consiste en realizar el llenado de la vejiga con solución fisiológica a una presión máxima de 80 mmHg durante 1-2 minutos, este procedimiento se realizó por primera vez en 1930 y se considera que no solo provee el diagnóstico sino que también brinda una opción terapéutica en aproximadamente un tercio de los pacientes con este padecimiento y que su efectividad se incrementa si se complementa con educación vesical. En este procedimiento se documentarían en la biopsia tomada al menos 10 glomerulaciones por cuadrante en tres cuadrantes, úlceras de Hunner, una hiperactividad del músculo detrusor, dolor al llenado y disminución de la distensibilidad de la vejiga para obtener un diagnóstico claro.^{4,9}

TRATAMIENTO

Se han propuesto varios tratamientos algunos de ellos son: 1. PPS (Polisulfato de sodio) que

es estructural y químicamente similar a los glicosaminoglicanos, la dosis recomendada es de 100mg TID vo al día, su mecanismo de acción es lento y necesita de al menos 12 meses de tratamiento para observar alguna mejoría clínica. Se han reportado efectos adversos como cefalea, mareos, náuseas, diarrea, dermatitis y alopecia. 2. La hidroxicina es el antihistamínico más utilizada y se ha observado una buena respuesta en los pacientes atópicos, ha reducido los síntomas hasta en un 50% cuando hay antecedentes alérgicos³. La cimetidina es un antagonista del receptor H₂ de la histamina, ha mejorado síntomas, es barato y bastante seguro⁴. Los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina) que son recomendados para dolores neuropáticos, puede utilizarse como una opción en pacientes con dolor persistente de difícil manejo, la dosis usada es de 10-25mg /d vo. 5. La ciclosporina A que es un modulador inmune que ha demostrado ser eficaz, sin embargo los estudios no se han completado debido a la gran cantidad de efectos adversos tales como aumento de la creatinina e hipertensión arterial.⁶ El uso de AINES (anti-inflamatorios no esteroideos) se cree que exacerbaban los síntomas hasta en un 10% y se le debe advertir a los pacientes antes del inicio de una prueba terapéutica.⁷ Las instilaciones

intravesicales incluyen el DMSO (Dimetil sulfóxido) heparina y lidocaína que son los únicos aprobados por la FDA. DMSO (Dimetil sulfóxido) aprobado desde 1978 con evidencia de ser antiinflamatorio, relajante muscular, analgésico ya que promueve la colagenolisis; se indica 50ml al 50% durante 10-20 min dos veces a la semana, se ha reportado dolor a la instilación. Heparina intravesical es típicamente dosificada en 10.000 a 20.000 UI en 2 a 5 ml en 1 hora, 3 veces por semana. Se necesitan ensayos controlados aleatorios, pero Parsons y colleagues mostró que 56% de los pacientes tenían alivio de sus síntomas. Lidocaína intravesical, por lo general de 20 a 30 ml, se puede utilizar por un corto plazo 6 meses ya que solo hay estudios para esta indicación con una mejoría clínica.⁸ Existen otras preparaciones intravesicales como hialuronato de sodio, PPS, BCG, botox, oxibutinina y esteroides; no tienen estudios controlados que las respalden.⁹ La educación vesical consiste en la ingesta gradual de líquidos a una velocidad de 150-20ml/h, con limitación en las comidas y en la noche. El uso de la cistoscopia con hidrodistensión como terapia, en la actualidad se ha reservado para paciente que no tienen una mejoría clínica significativa a pesar de un adecuado tratamiento con otros fármacos o en pacientes

con una historia no muy clara, ya que en este caso sería diagnóstico y terapéutico. Cuando hay presencia de úlceras de Hunner se inyecta en el procedimiento triamcinolona, para controlar sangrado. En casos extremos de dolor se puede pensar en posibilidades quirúrgicas como derivaciones vesicales y como última alternativa la cistectomía.¹⁰ También se ha planteado la posibilidad de terapias alternativas como yoga, terapia emocional, ejercicios de piso pélvico (Kegel), entre otras.^{2,10}

CONCLUSIONES

La cistitis intersticial es una condición difícil tanto para el paciente como para el médico. Es un diagnóstico de exclusión, con frecuencia es frustrante para encontrar no sólo un diagnóstico preciso sino también un tratamiento adecuado individualizado. Hay una creciente lista de opciones para el tratamiento, cada vez se plantean más investigaciones que dan esperanza de mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como tal vez algún día la cura.^{1,2,8}

RESUMEN

La cistitis intersticial es una patología caracterizada por síntomas urinarios (frecuencia, urgencia, nicturia, dolor

vesical crónico y sensación de presión suprapúbica) de más de 6 semanas de evolución en ausencia de infección u otra causa identificable. Su etiología aún es desconocida, sin embargo se han planteado diversas teorías que no han sido demostradas en estudios a largo plazo. Es más frecuente en mujeres. Se ha presentado una incidencia de 2,7%- 6,5% de las mujeres en Estados Unidos, lo que equivale a 3,3-7,9 millones de mujeres. En hombres la incidencia es mucho menor con tan solo 1,3% en los Estados Unidos. Su diagnóstico es por medio de una historia clínica detallada y estudios de la urodinamia; sin embargo esto es controversial ya que estudios más antiguos describen que esta patología tiene diagnóstico de exclusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barr S. "Diagnosis and Management of Interstitial Cystitis". *Obstet Gynecol Clin N Am* 41. 2014, p. 1-8.
2. Fall M, Logadottir Y, Peeker R. "Interstitial cystitis is bladder pain syndrome with Hunner's lesion". *International Journal of Urology*. Volume 21, Issue S1, 2014, p.1-8.
3. Kim J et al. "Antiproliferative Factor Signaling and Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome". *International Neurology Journal*. 2011, volume 15, p. 184-191.
4. Liu B, Su Minzhi, Zhan Hailun, Yang F et al. "Adding a Sexual Dysfunction Domain to UPOINT

- System Improves Association With Symptoms in Women With Interstitial Cystitis and Bladder Pain Syndrome". *Female Urology*, 0090-4295/14, 2014, p. 1-5.
5. McLennan M. "Interstitial Cystitis Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Presentation". *Obstetrics Gynecology and Women's Health*, Saint Louis University School of Medicine. 2014, p. 1-11.
 6. Peters KM, C. Jaeger, K. A. Killinger, B. Rosenberg and J. A. Boura. "Cystectomy for Ulcerative Interstitial Cystitis: Sequelae and Patients' Perceptions of Improvement". *Urology and Andrology Department, Academic Hospital Caremau, Montpellier Universite I, Nîmes, France. Eur*, 2013; 63, p.753-758.
 7. Rachel L. Fazio, Wunderlich T, Wilson N et al. "MMPI-2-RF characteristics of individuals with interstitial cystitis". *Journal of Psychosomatic Research. PSR-08889*, 2009, p. 1-4.
 8. Sidhiki H et al. "Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis". *BMC Microbiology*. 2012, 12:205, p. 1-11.
 9. Sonal G, Abhishek S et al. "Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis". *Therapeutic Advances in Urology*. 2011, volume 10, p. 1-15.
 10. Woo HH, Chin PT, McNicholas TA et al: "Safety and feasibility of the prostatic urethral lift: a novel, minimally invasive treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH)". *BJU Int* 2011; 108: 82.