

## Síndrome de vejiga dolorosa: Fisiopatología y enfoques terapéuticos actuales

*Painful bladder syndrome: Pathophysiology and current therapeutic approaches*

<sup>1</sup> Cynthia Ortiz  <https://orcid.org/0000-0001-6812-4518>  
Interna rotativa de medicina, Universidad Técnica de Ambato.

[cynthia191098@gmail.com](mailto:cynthia191098@gmail.com)

<sup>2</sup> Juan Sebastián Guacho  <https://orcid.org/0000-0002-8502-3249>  
Especialista en Nefrología, docente de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato.

[juanguachoguacho@gmail.com](mailto:juanguachoguacho@gmail.com)



### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

**Enviado:** 20/03/2021

**Revisado:** 09/04/2022

**Aceptado:** 18/05/2022

**Publicado:** 05/07/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i3.2162>

Cítese:

Ortiz, C., & Guacho, J. S. (2022). Síndrome de vejiga dolorosa: Fisiopatología y enfoques terapéuticos actuales. *Anatomía Digital*, 5(3), 34-65. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i3.2162>



**ANATOMÍA DIGITAL**, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras claves:**  
Síndrome de vejiga

Resumen

dolorosa, cistitis intersticial, lesiones de Hunner, fisiopatología, tratamiento.

**Introducción:** El síndrome de vejiga dolorosa o también denominado cistitis intersticial (IC/BPS, por sus siglas en inglés) es un trastorno de dolor pélvico crónico que se percibe como originado en la vejiga y se acompaña de uno o más síntomas del tracto urinario inferior, sin otra causa identificable. **Objetivo:** Analizar la información más actual con respecto a la fisiopatología y enfoques terapéuticos del Síndrome de vejiga dolorosa. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica acerca del Síndrome de vejiga dolorosa: Fisiopatología y enfoques terapéuticos actuales, a partir de artículos obtenidos de diferentes bases de datos como: *Pubmed, ScienceDirect, Medigraphic, Cochrane, Medline, ElSevier, etc.*; publicados durante los últimos cinco años y que contenían información actualizada y relevante. **Resultados:** El IC/BPS abarca varios fenotipos clínicos con diferentes mecanismos fisiopatológicos y, por lo tanto, un manejo terapéutico distinto. Actualmente se han reconocido dos subtipos: IC/BPS con lesiones de *Hunner* o Cistitis intersticial (IC) e IC/BPS sin lesiones de *Hunner* o Síndrome de vejiga dolorosa (BPS). La IC es una enfermedad inflamatoria asociada con respuesta inmunitaria e infección, con diversos hallazgos histopatológicos y tratamiento enfocado a restaurar las lesiones localizadas en la mucosa vesical; mientras que el BPS es un trastorno no inflamatorio asociado a hipersensibilidad sistémica probablemente debido a anomalías neurofisiológicas y/o endocrinas, con pocos o incluso nulos hallazgos histológicos y con estrategias terapéuticas similares a las utilizadas en el manejo de otros síndromes somáticos. Esta clasificación en fenotipos resulta importante debido a que facilitara el tratamiento de la enfermedad y además favorece a la investigación futura, logrando una mejor comprensión de la fisiopatología y por lo tanto del manejo de este síndrome. **Conclusión:** El IC/BPS es una patología de dolor pélvico crónico, de etiología aún desconocida. Han sido identificados varios mecanismos fisiopatológicos en dependencia del fenotipo, los cuales influyen en los hallazgos histopatológicos. Asimismo, las manifestaciones clínicas varían en

dependencia de las anomalías cistoscopias. Por último, el enfoque terapéutico debe ser individualizado y de acuerdo con el tipo de este síndrome.

**Keywords:** Painful bladder syndrome, interstitial cystitis, Hunner's lesions, pathophysiology, treatment.

#### Abstract

**Introduction:** Painful bladder syndrome or also called interstitial cystitis (IC/BPS) is a chronic pelvic pain disorder that is perceived as originating in the bladder and is accompanied by one or more symptoms of the lower urinary tract, without other identifiable cause. **Objective:** Analyze the most current information regarding the pathophysiology and therapeutic approaches of Bladder Pain Syndrome. **Methodology:** A systematic review of the scientific literature on Bladder Pain Syndrome: Physiopathology and current therapeutic approaches was conducted based on articles obtained from different databases such as: Pubmed, ScienceDirect, Medigraphic, Cochrane, Medline, ElSevier, etc.; publishing during the last five years and that contained up-to-date and relevant information. **Results:** IC/BPS encompasses several clinical phenotypes with different pathophysiological mechanisms and, therefore, different therapeutic management. Two subtypes are currently recognized: IC/BPS with Hunner's lesions or interstitial cystitis (IC) and IC/BPS without Hunner's lesions or painful bladder syndrome (BPS). IC is an inflammatory disease associated with an immune response and infection, with various histopathological findings and treatment focused on restoring localized lesions in the bladder mucosa; while BPS is a non-inflammatory disorder associated with systemic hypersensitivity probably due to neurophysiological and/or endocrine alterations, with few or even no histological findings and with therapeutic strategies similar to those used in the management of other somatic syndromes. This classification into phenotypes is important because it facilitates the treatment of the disease and favors future research, achieving a better understanding of the pathophysiology and, therefore, of the management of this syndrome. **Conclusion:** IC/BPS is a pathology of chronic pelvic pain, of still unknown etiology. Several pathophysiological mechanisms have been identified

---

depending on the phenotype, which influence the histopathological findings. Likewise, the clinical manifestations vary depending on the cystoscopy abnormalities. Finally, the therapeutic approach must be individualized and according to the type of this syndrome.

---

## Introducción

El IC/BPS es un trastorno de dolor pélvico crónico que se percibe como originado en la vejiga y se acompaña de uno o más síntomas del tracto urinario inferior como: Polaquiuria, urgencia y/o nicturia; sin otra causa aparente (infección aguda o recurrente, lesión producida por radiación o medicamentos, malignidad o nefrolitiasis) (1). En la fase inicial puede confundirse con cistitis aguda, no obstante, en el IC/BPS no hay evidencia de infección: La orina no es turbia, hay ausencia de leucocituria y el urocultivo generalmente es negativo; por esta razón antiguamente se conocía como "cistitis de orinas claras" (2). La prevalencia de esta patología ha sido y es difícil de estimar hasta el día de hoy debido a la heterogeneidad de las definiciones y criterios propuestos para su diagnóstico, sin embargo, varios estudios han informado cifras entre el 3 a 7% (3). Afecta tanto a hombres como a mujeres, con predominio del género femenino; y muchas veces es subdiagnosticada ya que puede coexistir y/o confundirse con otras patologías que cursan con manifestaciones clínicas similares como: Síndrome de dolor pélvico crónico en la mujer, prostatitis crónica no bacteriana en el hombre, síndrome de intestino irritable (SII), endometriosis, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, trastorno de ansiedad; etc.(4).

Actualmente se han identificado dos fenotipos en esta enfermedad: IC/BPS con lesiones de Hunner e IC/BPS sin lesiones de Hunner, cada uno con diferentes mecanismos involucrados en la etiopatogenia (aún no esclarecida por completo) y por lo tanto un enfoque terapéutico distinto (5). En el primero desempeñan un papel importante los defectos en el urotelio, inflamación, infección bacteriana crónica y la angiogénesis; mientras que el segundo ha sido considerado como parte de un trastorno somatomorfo, además de la inflamación neurogénica y defectos uroteliales que también se hallan implicados (6). Asimismo, los hallazgos histopatológicos y expresión genética difieren, pues en el IC/BPS con lesiones de Hunner se ha evidenciado denudación epitelial, pancistitis e infiltración de células B con sobreexpresión de genes que participan en la respuesta inmune e infección; mientras que en el IC/BPS sin lesiones de Hunner el urotelio está conservado y no se encuentran alteraciones en la expresión genética. Hasta la fecha no existe una terapia estándar, las opciones terapéuticas disponibles están orientadas al control de los síntomas y mejora de la calidad de vida, con resultados

variables. Varios expertos estadounidenses mencionan que los ensayos clínicos fallidos y resultados no concluyentes en la investigación de IC/BPS son consecuencia de no fenotipar adecuadamente la patología (5).

En resumen, la fisiopatología aún no clara de este síndrome, falta de consenso a nivel mundial para definirlo y los diversos criterios utilizados para su diagnóstico han conducido a una importante divergencia en el manejo, lo cual se ha visto reflejado a través de las diferentes recomendaciones proporcionadas por guías nacionales e internacionales (7). Por ello, el objetivo de esta revisión es analizar la información más reciente con respecto a la fisiopatología involucrada en el desarrollo de esta patología y en base a ella los enfoques terapéuticos disponibles.

### *Objetivos*

#### *General*

Analizar la información más actual con respecto a la fisiopatología y enfoques terapéuticos del Síndrome de vejiga dolorosa.

#### *Específicos*

- Identificar la relación entre los mecanismos fisiopatológicos de los tipos de síndrome de vejiga dolorosa y los hallazgos histopatológicos evidenciados en la muestra tomada por cistoscopia.
- Describir las manifestaciones clínicas en base a las anomalías cistoscópicas del Síndrome de vejiga dolorosa.
- Detallar el enfoque terapéutico más adecuado en base al tipo de Síndrome de vejiga dolorosa.

### **Metodología**

Se realizó una extensa revisión sistemática de la literatura científica a través de artículos tanto en idioma inglés como español, desde el 2017 al 2022; de los cuales fueron seleccionados 30, 29 en idioma inglés y 1 en español. Se seleccionaron aquellos artículos que cumplieran con los objetivos de la revisión, tuvieran alto nivel de evidencia científica y que pertenecieran a revistas científicas relevantes. La búsqueda se realizó en múltiples bases de datos como: Pubmed, Proquest, ScienceDirect, Medigraphic, Cochrane, Medline, Elsevier, Google Scholar y New England Journal of Medicine.

### **Resultados**

### *Definición*

El IC/BPS es una patología crónica que se caracteriza por la presencia de dolor y/o presión pélvica que se perciben como originados en la vejiga, y se acompañan de al menos un síntoma del tracto urinario inferior como: Polaquiuria, urgencia y/o nicturia (3). En 2002, la Sociedad Internacional de Continencia (CIS) lo definió como “queja de dolor suprapúbico relacionado con el llenado vesical, acompañado de otros síntomas como aumento de la frecuencia diurna y nocturna en ausencia de orina comprobada, infección u otra patología evidente” (8). Por otro lado, la Sociedad Europea para el estudio de IC/BPS (ESSIC) lo define como “dolor, presión o malestar pélvico crónico de más de 6 meses de duración percibido como relacionado con la vejiga, acompañado de al menos otro síntoma urinario como necesidad persistente de orinar o polaquiuria” (1). Finalmente, la Sociedad Americana de Urología (AUA, por sus siglas en inglés) lo define como “una sensación desagradable (dolor, presión, incomodidad) percibida como relacionada con la vejiga, asociada con síntomas del tracto urinario inferior de más de 6 semanas de duración, en ausencia de infección u otras causas identificables” (9). La inclusión de un periodo de tiempo más corto permite un diagnóstico precoz y por lo tanto un inicio temprano del tratamiento, mejorando la calidad de vida del paciente (7).

### *Anatomía*

La vejiga es un órgano que pertenece al sistema genitourinario, su función es almacenar la orina hasta que se dé la micción. Histológicamente está compuesta por cuatro capas: Mucosa, submucosa, muscular y serosa. La mucosa está compuesta por epitelio de transición o urotelio, el cual es la capa más adyacente a la luz vesical (10). El urotelio a su vez está formado por 3 capas: Capa de células basales, capa intermedia y capa superficial compuesta por “células paraguas” (11). Este además se encuentra recubierto por una capa de glicosaminoglicanos (GAG) que actúan como una barrera para evitar el paso de electrolitos, solutos y/o bacterias hacia la pared de la vejiga (10). Los GAG son una familia de moléculas de mucopolisacáridos que se encuentran formando la matriz extracelular del tejido vesical, junto con el colágeno, elastina, fibronectina y laminina; los más frecuentes a nivel de la vejiga son: Hialuronato, queratán sulfato, dermatán sulfato, sulfato de condroitina, heparina y heparán sulfato (11). La submucosa se conecta con la pared de la vejiga a través de la lámina propia, la cual es una capa delgada que contiene una densa concentración de microvasculatura. Externamente a la lámina propia se encuentra una capa de músculo liso que forma el detrusor de la vejiga, el cual es responsable de la relajación y contracción de esta. Finalmente se halla la serosa o adventicia (10).

En el interior de la vejiga existen receptores colinérgicos y adrenérgicos. Los receptores colinérgicos incluyen receptores muscarínicos y nicotínicos, y se hallan dentro del urotelio; los receptores muscarínicos M1-M5 se encargan de la contracción del músculo

detrusor para iniciar la micción. Por otro lado, los receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  se localizan a nivel del triángulo vesical y la uretra, su inhibición produce la relajación del cuello de la vejiga; mientras que los receptores adrenérgicos  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  y  $\beta 3$  se encuentran en el interior del urotelio y su inhibición produce la relajación del detrusor. Finalmente, los receptores vanilloides, especialmente el miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico del receptor transitorio, se encuentra dentro de la vejiga y sirve como receptor del dolor (10).

#### *Vías del dolor*

En la vejiga se encuentran neuronas aferentes primarias que se extienden desde dicho órgano hacia el ganglio de la raíz dorsal a nivel de la vértebra T12, desde allí se dirige hacia el tálamo a través del tracto espinotalámico y finalmente llega a la corteza sensorial en donde la señal es procesada; posteriormente la respuesta viaja de regreso hacia la vejiga a través de neuronas motoras eferentes. Las terminales nerviosas pueden ser estimuladas por trifosfato de adenosina (ATP), histamina, potasio, vanilloides y otros mediadores químicos, mecánicos y térmicos. Las fibras A-delta se encargan de la micción y la sensación de llenado, mientras que las fibras C de los estímulos nocivos (10).

#### *Epidemiología*

Los primeros datos de IC/BPS se remontan a inicios del siglo XIX, se trata de una patología con etiología multifactorial y de naturaleza compleja. Presenta una mayor prevalencia en mujeres con respecto a los hombres: 10 veces mayor en el género femenino (12). Se estima que 45 de cada 100.000 mujeres y 8 de cada 100.000 hombres la padecen, con una prevalencia conjunta de 10,6 casos por cada 100.000 habitantes (11). Es la causa del 30% de dolor pélvico crónico, el cual también puede estar desencadenado por patología gastrointestinal en un 37%, enfermedades ginecológicas 20% y trastornos músculoesqueléticos 13% (13). Se presenta generalmente entre la tercera y quinta década de la vida (12). De acuerdo con el estudio de criterios del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) para IC/BPS, el 89.8% de todos los pacientes son mujeres y 94.1% caucásicos, con una edad media de presentación de 53.8 años. Existe cierta divergencia con respecto a los datos epidemiológicos debido a las diferentes definiciones, criterios diagnósticos utilizados para el reconocimiento de esta patología a lo largo de los años y diversas poblaciones estudiadas (14). Debido a la evolución de las características del síndrome, la latencia entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico es variable, oscila entre 1 mes a 30 años, con una media de 5 años (1).

Resulta importante mencionar que esta patología puede coexistir y/o confundirse con otras condiciones como: SII, vulvodinia, síndrome de la articulación temporomandibular, endometriosis, fibromialgia, vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga, etc.; además aumenta el

riesgo de desarrollar otras enfermedades como: Depresión, migraña, nicturia, disminución de la calidad del sueño, ataques de pánico, disfunción sexual, litiasis urinaria, infección del tracto urinario, mastocitosis del detrusor, hematuria, contractura vesical, síndrome de piernas inquietas, entre otras. (11)

### Clasificación e Histopatología

El taller acerca del fenotipado de IC/BPS que tuvo lugar en la 4<sup>o</sup> reunión de la Consulta Internacional sobre Cistitis Intersticial realizada en Japón en 2018, distinguió dos subtipos de esta patología: IC/BPS con lesiones de Hunner e IC/BPS sin lesiones de Hunner, a los cuales se denominó como IC y BPS respectivamente (15). Esta clasificación se basa en la presencia o ausencia de lesiones de Hunner en la cistoscopia y los hallazgos encontrados en la histopatología (16).

#### *IC/PBS con lesiones de Hunner o IC*

Es la menos frecuente, representa el 10% de los casos de IC/BPS, se trata de una enfermedad inflamatoria crónica de la vejiga. Se caracteriza por la presencia de la lesión de Hunner, la cual es un área mucosa eritematosa con microvasos frágiles que se irradian hacia una cicatriz central (4). Un estudio clasificó la extensión de la lesión en: Focal cuando la afectación es < 25% y extensa cuando es > 25%, esta última se asocia con sintomatología más grave y disminución de la capacidad vesical (15). Histológicamente se puede evidenciar denudación epitelial; infiltración de células inflamatorias como: Linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y mastocitos no solo en la lesión de Hunner sino también en el área de fondo (pancistitis), y una pequeña cantidad de eosinófilos y neutrófilos; fibrosis estromal; edema y folículos linfoides en aproximadamente el 40% de pacientes (17). Con respecto al análisis del transcriptoma, los genes involucrados en las respuestas a la infección e inmunitarias están elevados (16).

#### *IC/PBS sin lesiones de Hunner o BPS*

Es un trastorno no inflamatorio sin etiología vesical obvia, con pocos cambios histológicos: En algunos casos se observa fibrosis de moderada a densa en el estroma subepitelial y algunos linfocitos dispersos por la mucosa (17). Es la más prevalente dentro de IC/BPS, representa el 90% de todos los casos. En el análisis del transcriptoma los genes que actúan en la respuesta inmunitaria y en la infección se encuentran dentro de parámetros normales (16).

### *Etiología/Fisiopatología*

La etiología de IC/PBS no se conoce completamente, se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos en dependencia del subtipo. Recientes estudios revelan que

este síndrome no es una entidad única, sino que se trata de una serie de alteraciones mal definidas, en la que la inflamación vesical es el factor final común (2).

#### *IC/BPS con lesiones de Hunner o IC*

*Defectos del urotelio:* La pérdida cuantitativa y/o funcional del urotelio facilita el paso de irritantes urinarios hacia la capa suburotelial, lo cual a su vez provoca inflamación o estimulación nerviosa aferente. Esta deficiencia urotelial se explica por los siguientes mecanismos:

- Anomalía en la capa de GAG: Su defecto aumenta la permeabilidad del epitelio vesical y favorece el paso de sustancias nocivas como iones K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, etc. La presencia de estas sustancias induce la infiltración de células inflamatorias a nivel de la submucosa como respuesta a la invasión, las que a su vez secretan citocinas y quimiocinas que contribuyen a la sensibilización de las vías aferentes de la vejiga, sobre todo de las fibras tipo C, responsables de síntomas como el dolor y la urgencia urinaria. La alteración en esta capa también produce sobreexpresión de factores angiogénicos como: Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento de células endoteliales derivado de plaquetas (PD-ECGF); y factores de adhesión como: CD44 y factor de crecimiento transformante beta que se unen a factores angiogénicos y se solidifican; lo que conlleva en última instancia al aumento de la angiogénesis, factor que también se halla involucrado en la fisiopatología de este síndrome. (4) El K<sup>+</sup> produce despolarización de células musculares y nerviosas, desencadena cascadas inflamatorias e induce la desgranulación de los mastocitos, lo cual conduce finalmente al desarrollo de los síntomas del tracto urinario inferior (18).
- Deterioro de la adhesión celular: Está dado por infecciones recurrentes que conducen a la disminución de proteínas de unión como E-cadherina y zona ocludens 1, al igual que en el mecanismo anterior produce aumento en la permeabilidad y por lo tanto disminución de la función protectora del epitelio vesical (16). Además de esta función, el urotelio influye en la transducción sensorial a través de la liberación de moléculas de señalización (sustancia P, acetilcolina y ATP) en respuesta a estímulos fisiológicos y químicos detectados en la pared de la vejiga, por lo que este proceso también se ve comprometido (18). Por otro lado, debido a que la lámina propia une a la mucosa con la capa interna del músculo detrusor, de manera similar este se ve afectado. En conclusión, el aumento en la permeabilidad del urotelio produce alteración en la comunicación neuromediada entre la mucosa, capa muscular y sistema neural aferente (11).

- Deficiencia de la proteína Tamm-Horsfall: Es una proteína aniónica que se une a las toxinas urinarias y las neutraliza, por lo que su disminución aumenta el riesgo de lesión urotelial y por lo tanto alteración en la permeabilidad (1).
- Presencia de sustancias tóxicas en la orina: Los componentes catiónicos urinarios son citotóxicos para las células del urotelio vesical, provocando lesiones a nivel de la mucosa y secundariamente alteración de la permeabilidad. A manera de ejemplo podemos citar la cistitis por Ketamina, en la cual los metabolitos de este fármaco ocasionan daño directo al urotelio y manifestaciones clínicas e histológicas similares a la IC (5). En el IC/BPS existe una relación entre el consumo de ciertos alimentos y la gravedad de la sintomatología, entre estos se citan: Frutas cítricas, tomate, cafeína, bebidas alcohólicas, platos picantes, etc.; esto se debe a la presencia de solutos irritantes derivados del metabolismo de estos alimentos en la orina, los cuales contribuyen al daño del epitelio vesical y por lo tanto mayor afectación de la permeabilidad (1).
- Autoinmunidad contra el urotelio: Varios estudios han encontrado altos títulos de autoanticuerpos antiuroteliales tanto en suero como en muestras de tejido vesical en pacientes con IC. En este contexto, es frecuente que ciertos trastornos de la vejiga se presenten en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes sistémicas como: Síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis autoinmune, evidenciándose depósitos de inmunoglobulina y complemento a nivel de este órgano. Sin embargo, no existen autoanticuerpos específicos contra el tejido vesical, por lo que esta hipótesis sigue siendo controvertida (16). Investigaciones recientes explican que las respuestas inmunes pueden estar relacionadas con la infección, pues se han encontrado urocultivos positivos en estos pacientes y mayor probabilidad de infección por el Virus del Epstein Barr. Además, se sabe que la infección es un factor desencadenante de autoinmunidad en aquellos con susceptibilidad genética (17).
- Proliferación epitelial aberrante: Se debe a una producción alterada de factores antiproliferativos, factores de crecimiento y/o aumento de la actividad apoptótica, lo cual genera pérdida de células uroteliales contribuyendo al defecto del epitelio vesical y en consecuencia a alteración en la permeabilidad (5).

*Teoría microbiana/infección:* La infección de la mucosa vesical produce modificaciones estructurales y en la composición de los GAG, lo cual conduce a una alteración en la permeabilidad, inflamación y autoinmunidad. Se ha considerado un posible origen bacteriano, viral o incluso fúngico (11). Un estudio reveló que el *Escherichia coli* con defecto para la síntesis del antígeno O produjo alodinia persistente incluso después de resuelta la infección, por lo que, IC/BPS podría ser un estado inflamatorio estéril y persistente desencadenado por una cistitis microbiana (18). También se ha sugerido un posible papel de las nanobacterias en el desarrollo de esta patología (11). No obstante,

no existe evidencia de algún microorganismo o de su material genético en muestras de orina o biopsias (18).

### *Inflamación*

- **Infiltración de mastocitos:** Se da como respuesta a la invasión de sustancias nocivas a nivel de la pared vesical, desempeñan un papel importante en la fisiopatología de este síndrome debido a que secretan factores vasoactivos, neurotrofinas y citocinas que conducen a inflamación visceral y neurogénica, responsables de las manifestaciones clínicas ya mencionadas (18). Peeker y colegas encontraron mastocitos en pacientes con IC/BPS en áreas de urotelio debilitado, con lesiones de Hunner, mayor vascularización y tejido de granulación inflamatorio (1). Sin embargo, varios estudios que compararon la densidad de mastocitos en tres grupos de pacientes: IC/BPS con lesiones de Hunner, sin lesiones de Hunner y grupo control; encontraron que no existen diferencias significativas entre estos, concluyendo que esta infiltración no es una característica distintiva de la patología. No obstante, se debe realizar una valoración funcional y no solo cuantitativa de los mastocitos con el fin de establecer con mayor firmeza su papel en este síndrome (5).
- **Inflamación neurogénica:** Está relacionada con los mastocitos, los cuales producen sustancias proinflamatorias como: Histamina, serotonina, triptasa, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y factor de crecimiento nervioso (NGF); las cuales estimulan a nervios periféricos de la mucosa vesical que a su vez liberan neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina que exacerban aún más la desgranulación de los mastocitos, convirtiéndose en un círculo vicioso (5). La estimulación crónica de estos nervios produce plasticidad neural alterada o sensibilización central ya sea a nivel del ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal o en la corteza cerebral, haciendo que los síntomas persistan y que se afecte la capacidad del cerebro para procesar información en otras áreas involucradas en el aprendizaje, la memoria, y respuestas perceptivas a la contracción y llenado de vísceras (19).
- **Inflamación inmunológica:** Los antígenos exógenos derivados de microorganismos o sustancias químicas en la orina y autoantígenos, generan respuestas inmunitarias específicas y autoinmunes respectivamente; se ha encontrado depósitos de inmunoglobulina y complemento, aumento de la expresión del receptor de quimiocinas CXCR3 y sus ligandos a nivel vesical, lo cual finalmente conduce a un proceso inflamatorio con sintomatología (5).
- **Aumento de las vías de reflujo nociceptivo:** Como resultado de la inflamación crónica se produce un aumento en la expresión génica de canales de potencial de receptor transitorio y ciertas quimiocinas que conducen a una mayor activación de las vías de reflujo nociceptivo (5).

### *Angiogénesis*

- Aumento de la angiogénesis en el urotelio: Se debe al aumento en la expresión del VEGF, el cual a su vez se eleva en procesos inflamatorios crónicos. Este factor de crecimiento proinflamatorio induce neovascularización y es responsable de la glomerulación, es decir, del sangrado de la mucosa posterior a la sobredistensión de la vejiga. No obstante, un análisis cuantitativo de la microvasculatura no encontró diferencia en la densidad de microvasos y expresión de VEGF en IC/BPS con lesiones de Hunner y sin lesiones de Hunner, por lo que actualmente su papel no está claro, pero tampoco se puede descartar por completo (5).
- Aumento del factor activador de plaquetas (PAF): Es un mediador inflamatorio, el cual se encuentra al alza debido a la histamina liberada por la desgranulación de los mastocitos y hace que la adherencia tisular de los leucocitos polimorfonucleares sea mayor, contribuyendo de esta manera al proceso inflamatorio crónico (1).
- Tabaquismo: Su papel en la fisiopatología de este síndrome se explica por las propiedades angiogénicas que tiene la nicotina: Eleva el VEGF, factor derivado del endotelio pigmentario, óxido nítrico y PAF (1).

### *IC/BPS sin lesiones de Hunner o BPS*

#### *BPS como trastorno somatomorfo*

Los pacientes que padecen IC/BPS sin lesiones de Hunner generalmente conservan su capacidad vesical y sus síntomas se extienden sistémicamente, es decir, más allá de la vejiga (5). Por lo que se ha considerado la posibilidad de que esta enfermedad sea una manifestación local de un síndrome sistémico (18). Un estudio reveló que los síndromes somáticos están vinculados a vías biológicas que aumentan el riesgo de padecer este subtipo de la enfermedad, por lo que, estos pacientes poseen todas las características y cumplen con todos los criterios de un síndrome somático funcional (FSS). Esta evidencia sugiere que el BPS podría compartir el mismo proceso neurofisiológico de FSS reconocidos como: Síndrome de fatiga crónica, SII y fibromialgia, los cuales producen sensibilización central, no obstante, su fisiopatología aún no está clara y se han sugerido hipótesis que involucran procesos neuroinmunes o endocrinos aberrantes desencadenados por factores estresantes (5). Se ha identificado que el estrés crónico produce efectos a nivel del sistema nervioso simpático, lo que a su vez genera alteraciones en las funciones mitocondriales de las células uroteliales. Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en una variedad de procesos celulares y su disfunción genera trastornos neurológicos que explican su participación en la patogenia de estados de dolor crónico (19).

### *Alteraciones uroteliales*

- Anomalía de la capa de GAG: Como se ha mencionado anteriormente, su alteración produce aumento de la permeabilidad y paso de sustancias nocivas hacia la pared vesical, desencadenando secundariamente un proceso inflamatorio y afectación neurológica (16).
- Alteración en la adhesión celular: Como resultado de la infección recurrente del tracto urinario se produce disminución de proteínas de unión estrecha como E-cadherina y zona occludens-1, lo que aumenta la permeabilidad del urotelio y altera su función de barrera protectora (16).
- Alteración de células "paraguas": Varios estudios han evidenciado denudación, defectos de la integridad y pleomorfismo severo de las células "paraguas" en pacientes con este subtipo de la enfermedad, en donde el grado de defecto de estas células se correlacionó con la gravedad de la sintomatología (16).

### *Alteración de vías sensoriales nociceptivas (Inflamación neurogénica)*

La inflamación neurogénica conduce a hipersensibilidad aferente de la vejiga y a cambios edematosos/ fibróticos del estroma debido a la interacción entre el componente nervioso y los mastocitos, como se ha mencionado anteriormente (5).

### *Manifestaciones Clínicas*

La clínica de IC/BPS es variable, generalmente se presenta al inicio de manera leve e intermitente con empeoramiento de los síntomas a medida que progresa la enfermedad (1). El dolor es el síntoma principal, el cual es de carácter punzante, localizado en la región suprapúbica; se puede irradiar hacia la región inguinal, perineal, vaginal, rectal y/o lumbosacra; aumenta durante el llenado vesical y se alivia con el vaciamiento de la vejiga (13). Existen ciertos factores que agravan la sintomatología como: Estrés, dieta, uso de ropa ajustada y relaciones sexuales. En una encuesta transversal realizada a 5.506 pacientes se evidenció que los más jóvenes tienen menos síntomas y predominan la urgencia urinaria, polaquiuria, disuria y enrojecimiento; por el contrario, los de mayor edad presentan más clínica, en donde la nicturia e incontinencia son las manifestaciones clínicas principales (1). Además, el IC/BPS tiene un impacto significativo en la calidad de vida debido a que se ha asociado con altas tasas de depresión y trastornos de ansiedad (20).

### *IC/BPS con lesiones de Hunner o IC*

Se presenta a una edad más avanzada en el momento del diagnóstico, dolor vesical/uretral más graves, capacidad vesical disminuida, menos patologías no vesicales comórbidas y resultados favorables al tratamiento endoscópico (15).

#### *IC/BPS sin lesiones de Hunner o BPS*

Presenta síntomas no relacionados con la vejiga, otras patologías de dolor sistémico, problemas de salud psicosociales y desregulación afectiva. (16) Estudios recientes han revelado que las manifestaciones clínicas de este subtipo generalmente se superponen con las de otros trastornos somatomorfos como: SII, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y migraña; por lo que además pueden presentar manifestaciones clínicas intestinales como estreñimiento y esfuerzo; y de disfunción sexual como dispareunia y vulvodinia. (9)

#### *Diagnóstico*

Resulta esencial debido a que no puede haber un tratamiento exitoso si no se da un diagnóstico preciso de la enfermedad (4). Se considera más un diagnóstico de exclusión que requiere una valoración exhaustiva para diferenciar otras patologías que cursan con un cuadro clínico similar y la realización de la cistoscopia para identificar el fenotipo (7). Un diagnóstico preciso se basa en:

- Historia clínica: Se deben obtener antecedentes como: Uso de medicamentos (Ej.: Ketamina), enfermedades autoinmunes, infecciones urinarias, tratamiento con radiación pélvica, cirugías, etc.; a fin de descartar otras patologías que cursan con una clínica similar. Posteriormente se hace una evaluación completa de la sintomatología como, por ejemplo, acerca del dolor: Aparición, localización, irradiación, carácter, intensidad, atenuantes/ agravantes (estrés, dieta, llenado vesical), frecuencia, duración y síntomas asociados. Con respecto al examen físico, éste debe abarcar el abdomen, pelvis, genitales y próstata en el caso de los hombres y se recomienda una valoración músculoesquelética y neurológica del piso pélvico con el fin de detectar sensibilidad y puntos gatillo (7).
- Exámenes de laboratorio: Se recomienda realizar tira reactiva de orina y urocultivo para descartar infección del tracto urinario (ITU); y citología de orina en pacientes con alta sospecha de malignidad urotelial (7).
- Biomarcadores: Incluyen citocinas o quimiocinas proinflamatorias urinarias o séricas como: Óxido nítrico, ciclooxigenasa, NGF, etc.; pero actualmente no han sido aceptadas de manera universal (15).
- Cistoscopia: Es considerada el estándar de oro para identificar el fenotipo del síndrome. No obstante, se requiere establecer universalmente la apariencia de las lesiones de Hunner. Se recomienda la cistoscopia con hidrodistensión (HD) bajo anestesia general o regional con cistoscopio rígido, presión de 80 cm de

H<sub>2</sub>O y compresión uretral para evitar fugas alrededor del cistoscopio. El llenado de la vejiga se realiza bajo visión directa con el objetivo de registrar los eventos que ocurren a medida que aumenta la distensión. Resulta importante un llenado vesical progresivo con volumen mínimo para no pasar por alto la observación de estas lesiones, debido a que cuando se alcanza la distensión completa de la vejiga, estas se convierten en grietas o fisuras (21). Con respecto a las glomerulaciones, que son puntos sangrantes en la mucosa vesical posterior a la HD, anteriormente se consideraban como criterio diagnóstico de este síndrome, sin embargo, en la actualidad son poco útiles debido a que se producen en otras patologías e incluso en vejigas normales (15).

- Biopsia de vejiga: No es imprescindible para realizar el diagnóstico, no obstante, proporciona hallazgos histopatológicos importantes que contribuyen a identificar el fenotipo del síndrome y establecer el diagnóstico definitivo de IC (16). Se toma después de la HD y de áreas donde se localizan las lesiones de Hunner, incluye 3 biopsias tomando en cuenta capas superficiales y profundas de la pared vesical, también del detrusor (15).
- Imágenes pélvicas: Se realizan para descartar otras patologías cuando existe sospecha clínica (7).

### *Tratamiento*

El manejo varía de acuerdo al subtipo de IC/PBS debido a los mecanismos fisiopatológicos involucrados en cada uno de ellos, no obstante, debido a que no se han dilucidado por completo las opciones terapéuticas son limitadas y, enfocadas al control de síntomas y mejora en la calidad de vida (22). Se recomienda un tratamiento personalizado con enfoque multimodal y progresivo, es decir, desde la terapia más sencilla a la más compleja e invasiva (7). La AUA recomienda tener en cuenta las preferencias del paciente al momento de elegir el tratamiento, debido a que se ha asociado con mejores resultados y mayor satisfacción por parte de este (20).

El manejo conservador representa la piedra angular y la base para tratamientos posteriores, está indicado en ambos subtipos del síndrome (16). Consiste en:

- Educación del paciente: Se debe informarle acerca de la patología, posibles mecanismos fisiopatológicos (que aún no han sido esclarecidos totalmente) y opciones de tratamiento disponibles para el control de los síntomas, especificándole que no curan la enfermedad (22).
- Reducción del estrés: Se recomienda el empleo de técnicas de manejo del estrés con el fin de mejorar la confrontación a la enfermedad y las exacerbaciones inducidas por esta causa (9).

- **Modificaciones del comportamiento:** Hace referencia a la micción cronometrada y entrenamiento de la vejiga con el fin de prolongar los intervalos miccionales (3).
- **Alteración de la dieta:** En más del 80% de pacientes con IC/PBS se ha informado acerca de ciertos alimentos y bebidas desencadenantes y/o agravantes de la sintomatología como: Café, té, alcohol, cítricos, tomate, soja, tofu, pimienta, alimentos ricos en potasio, chocolate, picantes, bebidas carbonatadas y edulcorantes, debido a que aumentan la acidez de la orina; por lo que se sugiere disminuirlos o eliminarlos de la dieta (17). Al contrario, se recomienda consumir alimentos como: Frijoles, cereales integrales, nueces, proteínas animales, vegetales y legumbres, e incluso lácteos para casos más avanzados de la patología, con el propósito de alcalinizar la orina. Actualmente la AUA y la Asociación Europea de Urología (EAU) han incorporado estas recomendaciones como parte de la terapia de primera línea para IC/BPS, sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual los alimentos ácidos y alcalinos producen exacerbación o atenuación de los síntomas respectivamente (2).
- **Fisioterapia:** Está recomendada en aquellos pacientes con disfunción del piso pélvico, punto gatillo o sensibilidad miofascial detectada en el examen físico, incluye masaje de tejidos blandos y a nivel de los músculos del suelo pélvico, los cuales inicialmente deben ser realizados por el especialista y posteriormente por el paciente después de un periodo de entrenamiento (3). Dentro de esa categoría también se incluyen ejercicios de relajación del suelo pélvico como: Colocar las rodillas contra el pecho, reclinarse con las piernas separadas o ponerse en cuclillas (22).
- **Terapia cognitiva conductual:** Consiste en el desarrollo de habilidades de afrontamiento para disminuir el impacto de la patología sobre la salud mental, reduciendo así la depresión y discapacidad (10).
- **Acupuntura:** Es una técnica de la medicina tradicional china que se ha utilizado por más de 2.500 años, consiste en insertar agujas en puntos específicos de la piel y su efecto depende de los flujos de energía vital en canales llamados meridianos en el cuerpo. Científicamente se ha evidenciado que la acupuntura incrementa los niveles de serotonina, betaendorfina y encefalina, los cuales son opioides endógenos que proporcionan analgesia, sedación, recuperación de funciones motoras e inmunomodulación, mejorando el dolor. Por otra parte, su efecto en el control de la micción se explica por la inhibición del nervio aferente sensorial de la vejiga, activación del sistema nervioso parasimpático y regulación del equilibrio del sistema nervioso autónomo. Además, es un tratamiento no invasivo, muy rentable y que carece de efectos adversos conocidos. El número ideal de sesiones y su duración no están definidos, varios ensayos han utilizado 6,10 y 12 sesiones (10).

- Estimulación nerviosa transcutánea: Modula los impulsos dolorosos a través de la estimulación de nervios sensoriales periféricos, se realiza de manera ambulatoria. No obstante, requiere uso continuo durante meses para lograr mejora en la sintomatología (22).

#### *IC/BPS con lesiones de Hunner o IC*

El manejo en este fenotipo va dirigido a restaurar el defecto epitelial y resolver la inflamación crónica (16).

#### *Terapia oral*

Representa el tratamiento de segunda línea (22).

- Polisulfato de pentosano de sodio (PPS): Es un polisacárido sulfatado semisintético, con estructura química similar a la heparina y a los GAG, por lo que su mecanismo de acción se basa en disminuir la permeabilidad urotelial al reforzar la capa de GAG, mejorando la frecuencia urinaria y el dolor (17). Es el único tratamiento oral aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos. Existen dosis de 300, 600 y 900 mg, sin embargo, no existe relación entre la dosis utilizada y la mejoría clínica (10). Varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) evidencian que la eficacia de este fármaco depende de la duración del tratamiento y no de la dosis (23). Su desventaja es que es costoso, lo que limita su uso rutinario (10). Dentro de sus efectos adversos se citan: Diarrea, vómito, sangrado rectal y alopecia (22). Un estudio realizado por Van Ophoven y colegas confirmó los resultados de un metaanálisis y una revisión exhaustiva anteriores acerca de la eficacia del PPS en comparación con el placebo para el tratamiento de IC, pues evidenció una mejoría estadística y clínicamente significativa en el dolor, frecuencia y urgencia urinaria ( $\geq 50\%$  desde el inicio de la terapia) (24).
- Amitriptilina: Es un antidepresivo tricíclico que produce analgesia al modular la vía descendente del dolor a través de la norepinefrina y en menor medida por la inhibición de la recaptación de serotonina, también tiene efectos anticolinérgicos y antihistamínicos, lo cual mejora la urgencia urinaria y síntomas inflamatorios (10). Su eficacia terapéutica está relacionada con la dosis, el uso de 25 mg a 100 mg se asocia con mejoría clínica en un 65 %, sin embargo, la mayoría de los pacientes no toleran estas dosis debido a los efectos secundarios que se presentan en hasta el 79% de los casos (22). Un ECA multicéntrico evidenció que la dosis óptima es 50 mg, pues sus pacientes reflejaron mejoría en la sintomatología y pocos efectos adversos (23). Dentro de estos se citan: Fatiga, estreñimiento, xerostomía, mareos y somnolencia (9).

- Suplementos de GAG: Contribuyen a la reparación de la capa de GAG, entre éstos se citan el ácido hialurónico, sulfato de condroitina, aloe vera y bioflavonoides (10). Hay que recordar que los GAG se encuentran recubriendo el urotelio y son importantes para muchos procesos biológicos como: Defensa contra agentes patógenos, coagulación, inflamación, cicatrización de heridas, proliferación y adhesión celular, morfogénesis, integridad y flexibilidad de los tejidos, y lubricación (25).
- Inhibidores de receptores de la histamina: Entre los más estudiados están la cimetidina e hidroxizina, los cuales son antagonistas H2 y H1 respectivamente, por lo que, reducen la activación de los mastocitos (implicados en la fisiopatología del síndrome)(22). La hidroxizina además posee propiedades anticolinérgicas (efecto sedante) por lo que, también trata el insomnio relacionado con esta enfermedad (23).
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): En un estudio en el cual se administró la combinación de 75 mg de Doxepina más 40 mg de Piroxicam al día, los pacientes mostraron mejoría significativa de los síntomas, no obstante, se dio regresión de los mismos al interrumpir el tratamiento (17).
- Montelukast: Es un antagonista del receptor 1 de los leucotrienos, los cuales son producidos por los mastocitos y promueven el proceso inflamatorio en la IC. Varios estudios han evidenciado mayor cantidad de receptores de leucotrienos E4 en pacientes que padecen este síndrome, por lo que, al bloquearlos mejora la sintomatología (23).

### *Terapia intravesical*

Consiste en la instilación directa de la sustancia terapéutica en la vejiga, generalmente se administra combinada con HD. Es el tratamiento de tercera línea (22). Posee las siguientes ventajas: (i) Mayor concentración del fármaco a nivel vesical, (ii) Menos efectos secundarios sistémicos, (iii) Disminuye las interacciones entre diferentes fármacos orales, lo cual puede alterar la eficacia y (iv) Repara de manera directa el defecto urotelial (26).

- Dimetilsulfóxido (DMSO): Es el único tratamiento intravesical aprobado por la FDA, es un solvente químico que produce: Analgesia, relajación del músculo detrusor, disminución de la inflamación y bloqueo nervioso. Se instila cada semana 50 ml de DMSO al 50% por 6 semanas, la AUA recomienda limitar las sesiones a 15-20 minutos debido a que este fármaco se absorbe rápidamente, lo cual puede ocasionar dolor intenso (26). Sus efectos adversos son: Dolor después de la instilación, olor a ajo y lesiones vesicales (1).
- Glicosaminoglicanos: Ácido hialurónico, heparina, sulfato de condroitina y/o PPS, su mecanismo de acción consiste en restaurar la capa de GAG alterada. 7 Generalmente se usan combinados entre sí o con anestésicos locales,

corticoesteroides u otros agentes (10). El ácido hialurónico (HA) además de reparar la capa de GAG inhibe la desgranulación de mastocitos y, las funciones quimiotácticas y fagocíticas de los leucocitos (14). Un metaanálisis realizado por Barúa y colegas que analizó la eficacia clínica e impacto fármacoeconómico del HA, sulfato de condroitina y PPS en el tratamiento de la IC evidenció superioridad del primero con respecto a los otros agentes instilados (27). Otro estudio realizado por Wen-Ling y colegas en pacientes con IC refractaria, a los cuales se les inyectó HA con valoración al primer y sexto mes, se evidenció que un porcentaje de pacientes no respondedores inicialmente se convirtieron en respondedores al sexto mes, esto demostró que se necesita de un tiempo para que la dosis alcance su nivel terapéutico y de esta manera el HA produzca regeneración de las lesiones del epitelio vesical; además de que la función normal también tarda en restablecerse (25). Por otra parte, la heparina también tiene efectos antiinflamatorios e inhibe la proliferación de fibroblastos, células musculares lisas y la angiogénesis (26). Tres estudios observacionales comprobaron que dosis de 10.000 a 25.000 unidades de heparina 2 o 3 veces por semana resultaron eficaces en la disminución del dolor y urgencia urinaria (23). Porru et al. evidenciaron que la combinación de HA y sulfato de condroitina proporciona mejores efectos terapéuticos y más duraderos en comparación con la administración de cada uno de ellos por separado. El PPS es un análogo de la heparina, por lo que actúa reforzando la capa de GAG y reduciendo la lesión urotelial (26). Diferentes ensayos controlados con placebo evidenciaron una mejoría adicional en la sintomatología al administrar PPS tanto de manera oral como intravesical (22).

- Lidocaína: Es un anestésico local que posee propiedades antiinflamatorias (1). Se instila de forma alcalinizada para lograr una mayor penetración en el epitelio vesical, ya sea como monoterapia o combinada con otros fármacos. Su principal desventaja es el efecto a corto plazo, por lo cual se está investigando nuevas estrategias terapéuticas con un dispositivo de liberación continua, el cual de acuerdo a un estudio piloto prospectivo resultó eficaz y bien tolerado (22).
- Liposomas: "Son vesículas esféricas compuestas de bicapas concéntricas de fosfolípidos que encierran un interior acuoso". Se han utilizado como vehículos para introducir genes y fármacos. (26) Además, su componente principal, la esfingomielina, es un fosfolípido de membrana celular que por sí sola repara y promueve la cicatrización del urotelio, disminuyendo así la permeabilidad (22).
- Oxibutinina: Es un anticolinérgico utilizado en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, varios estudios demuestran una mejoría de los síntomas en algunos pacientes con IC (1).

- Corticoesteroides: Son usados debido a su efecto antiinflamatorio, la administración de Triamcinolona tanto por vía intravesical como por inyección submucosa ha reportado mejoría de la sintomatología en un 70% (17).
- Cromoglicato disódico: Usado principalmente en reacciones alérgicas, su mecanismo de acción se basa en inhibir a los mastocitos (1).

### *Técnicas endoscópicas*

Son el tratamiento de cuarta línea (22).

- Hidrodistensión: Produce degeneración de nervios aferentes, efecto antiinflamatorio y disminución de múltiples factores de crecimiento; mejorando así la sintomatología. Dentro de sus efectos adversos se citan la ruptura vesical y la necrosis (17). La evidencia acerca de su función terapéutica es limitada, por lo que algunas guías no la recomiendan (7). Un estudio clasificó el IC/BPS de acuerdo con los hallazgos encontrados en la HD cistoscópica y evaluó su respuesta a este tratamiento. Se reconocieron 3 subtipos: “ (i) Pacientes con glomerulación grado 0 o 1 y capacidad vesical máxima (CMM)  $\geq$  760 ml; (ii) Pacientes con glomerulación grado 0 o 1 y CMM  $<$  760 ml, o con glomerulación grado 2 o 3 independientemente de la CMM; (iii) Pacientes con lesiones de Hunner”; evidenciándose que los pacientes con CMM mayor y glomerulación en menor grado se asociaron con mayor número de comorbilidades médicas, pero mejores resultados a este tratamiento (6).
- Ablación/ fulguración transuretral: Produce alivio del dolor mediante la electrocauterización o ablación con láser de las lesiones de Hunner que se realiza desde los bordes de la lesión hacia el centro, con el fin de evitar la resección de un área eritematosa reactiva en caso de hacerlo en dirección opuesta (9). Su efecto persiste por algunos meses hasta dos años, por lo que se requiere de sesiones repetidas. Resulta más efectivo cuando se combina con la HD. Sin embargo, su utilización se ve limitada debido a que ocasiona disminución de la capacidad vesical por procedimientos repetitivos (17).

### *Ciclosporina A*

En estudios histopatológicos de mucosa vesical de mujeres afectadas por IC/BPS se encontró infiltración de linfocitos T CD4 y leucocitos eosinófilos, estos hallazgos sugieren una patogenia autoinmune de la enfermedad (22). Sobre esta hipótesis, la ciclosporina A oral es un fármaco neuromodulador que se une a la calcineurina e inhibe al factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas (NF-kB), bloqueando así la producción de citocinas por parte de las células T (28). Varios estudios

han demostrado mejora en la calidad de vida, disminución del dolor y aumento de la capacidad vesical con el empleo de este medicamento. (1) La AUA recomienda una dosis de 2 mg/kg dos veces al día por 3 meses como tratamiento de quinta línea (9). Sin embargo, hay que tener en cuenta sus efectos secundarios: Hipertensión arterial, deterioro de la función renal e inmunosupresión; por lo que solo está recomendado en casos graves y/o refractarios a otros tratamientos (10). Durante la terapia se recomienda la monitorización de los niveles séricos del fármaco a las dos horas de la dosis matutina, tasa de filtración glomerular y presión arterial, con el fin de detectar anomalías y ajustar la dosis de manera oportuna, disminuyendo así la toxicidad (28).

### *Cirugía*

Muy pocos pacientes llegan hasta este punto, se estima que el 10% (8). Está indicada cuando los síntomas no mejoran pese a los tratamientos antes descritos y cuando la capacidad vesical es pequeña (1). Dentro de las principales opciones quirúrgicas se citan: Cistectomía total (con conducto ileal o formación de vejiga ortotópica), cistectomía subtotal, cistoplastia de sustitución y derivación urinaria sin cistectomía (8). La cistectomía supratrigonal con sustitución vesical utilizando un segmento de intestino es la técnica de preservación de la continencia más utilizada (17). Por otro lado, la derivación urinaria sola sin cistectomía es también eficaz, se basa en la creencia de que al no almacenarse la orina en la vejiga mejora la sintomatología. Finalmente, la decisión acerca del procedimiento quirúrgico a realizar debe individualizarse en cada paciente y tener en cuenta ciertos aspectos como la continencia, autocateterismo, función sexual, fertilidad, imagen corporal, riesgo de no resolución de los síntomas y desarrollo de complicaciones (8). Es necesario un seguimiento postoperatorio a largo plazo con el objetivo de controlar la recurrencia de los síntomas y morbilidades como: Hidronefrosis o adenocarcinoma del segmento intestinal (17).

### *IC/BPS sin lesiones de Hunner o BPS*

Su tratamiento consiste en la regulación del sistema nervioso que se encuentra alterado y en el manejo del mal funcionamiento urotelial y problemas psicosociales (16).

### *Terapias orales e intravesicales*

Son el tratamiento de segunda línea, después del tratamiento conservador. Se recomiendan:

- Agentes orales: Amitriptilina, cimetidina, hidroxizina y PPS.
- Intravesicales: DMSO, heparina, lidocaína o una combinación (9).

*Inyecciones en puntos gatillo y bloqueo del nervio pudiendo*

En pacientes en los cuales la fisioterapia de los músculos del piso pélvico no ha dado resultados, están indicadas las inyecciones combinadas de anestésico local de acción prolongada con un esteroide en puntos gatillo musculares por vía transvaginal por 3 ocasiones con un intervalo de 6 a 8 semanas entre cada aplicación. Se recomienda la combinación de Bupivacaína, Lidocaína y Triamcinolona, la cual ha demostrado buenos resultados con mejora en el dolor, dispareunia, polaquiuria y en la calidad de vida. El bloqueo del nervio pudendo se puede realizar de manera aislada o en conjunto con estas inyecciones, ya sea por vía transvaginal o trasgluteal, utilizando anestesia local con o sin esteroides. Este bloqueo mejora la tolerancia a las inyecciones en puntos gatillo y alivia el dolor debido a que muchas veces éste es producido por neuralgia del nervio secundaria a irritación del mismo por espasmo muscular del piso pélvico (9).

#### *Neuromodulación distal: Toxina botulínica A (Bótox)*

Se trata de una neurotoxina que produce lesión de los nervios del músculo detrusor e inhibe la liberación de acetilcolina, norepinefrina, ATP y sustancia P a nivel del urotelio y fibras nerviosas, causando una desensibilización aferente periférica e inhibición en la expresión del receptor purinérgico, proporcionando mejoría en la sintomatología. La AUA recomienda la dosis de 100 unidades (U) (9). No obstante, está indicada únicamente en casos refractarios a otros tratamientos, pues su uso puede causar retención urinaria y requerir autocateterismo crónico, además de disuria e infecciones del tracto urinario (10). De acuerdo a varios estudios aleatorios el efecto dura aproximadamente 9 a 10 meses y se requieren instilaciones repetidas (17). En un estudio aleatorizado doble ciego se comparó la eficacia y seguridad de la inyección de 100 U de esta toxina vs placebo (solución salina) en pacientes con IC/BPS con y sin lesiones de Hunner, administrando 10 inyecciones de 1 ml a nivel del trigono (área vesical que contiene la mayor cantidad de aferentes nociceptivos) y en el caso de pacientes con lesiones de Hunner en sitios lejanos a estas; evidenciándose mejoría en el dolor vesical en la semana 12 y en la calidad de vida en las semanas 4,8 y 12 en ambos casos (29).

#### *Neuromodulación proximal*

Fue introducida en 1980 y aprobada por la FDA para el tratamiento de vejiga hiperactiva y retención urinaria no obstructiva. Actualmente se utiliza en casos de IC/BPS refractarios, consiste en la estimulación de las raíces aferentes sacras transforaminales mediante un cable y un electrodo implantables (30). Se pueden utilizar también otros nervios como el tibial posterior y/o nervio pudendo (17). Esta estimulación inhibe la transmisión de señales sensoriales anormales hacia la médula espinal y el cerebro (30). Ha demostrado ser una opción segura y eficaz, no obstante, el procedimiento quirúrgico y dispositivo que se utiliza son costosos, lo cual limita su aplicación (9). En un metaanálisis de 17 estudios se demostró que mejora de manera significativa el dolor pélvico y otros síntomas como: Frecuencia urinaria diurna, nicturia, urgencia y volumen

vaciado medio. Dentro de las complicaciones que pueden presentarse se citan: Dolor en el lugar del generador de impulsos implantable, infección y, disfunción y/o migración del cable (30).

#### *Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)*

Es una técnica no invasiva e indolora que produce modulación de la plasticidad cerebral mediante la aplicación transitoria de una corriente eléctrica sobre un área de la corteza cerebral. Esto produce reorganización funcional de las conexiones neuronales y secundariamente modificación de la excitabilidad en áreas subcorticales involucradas en el procesamiento del dolor (tálamo, corteza cingulada y región orbitofrontal) y facilita la inhibición de la vía descendente del dolor a nivel de la sustancia gris periacueductal. Debido a que la corteza prefrontal, sistema límbico y sustancia gris periacueductal también están implicados en el control de la vejiga urinaria, esta técnica también puede mejorar los síntomas urinarios como: Frecuencia urinaria, polaquiuria, nicturia, etc. Un estudio que analizó la aplicación de rTMS de alta frecuencia durante 5 días consecutivos en sesiones de 20 minutos por dos semanas, sobre un área de la corteza motora primaria correspondiente a la región pélvica, comprobó la eficacia de esta técnica en la modulación de la percepción subjetiva del dolor y mejora del vaciamiento vesical durante el tratamiento y hasta 3 semanas después del mismo (13).

#### *Terapias complementarias*

En esta categoría se incluye la intervención psicológica debido a las comorbilidades que presenta este fenotipo de la enfermedad. Por lo que, la terapia cognitivo conductual, terapia interpersonal y terapia emocionalmente expresiva resultan eficaces debido a que ayudan a los pacientes a desarrollar capacidades de afrontamiento que permiten manejar el estrés y la preocupación, los cuales se ha evidenciado que son factores desencadenantes y/o agravantes de la sintomatología de este síndrome (9).

#### *Tratamientos en investigación*

##### *Farmacoterapias orales*

- Rosiptor (AQX-1125): Es un activador de la proteína SHIP 1, la cual modula la señalización de la fosfoinositida que participa en la regulación inmunitaria e inflamatoria. Un ensayo multicéntrico aleatorizado y doble ciego evidenció mejora en la sintomatología a las 6 semanas de su uso, con pocos efectos adversos como: Dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico y sinusitis. Actualmente se encuentra en estudio fase III, con expectativas muy prometedoras (23).
- Gefapixant (AF-219): Es un antagonista de los purinoceptores P2X3, los cuales son una familia de canales iónicos que se encuentran en la membrana celular y

cumplen un papel en la sensibilización de neuronas aferentes de la vejiga en respuesta al ATP, por lo que, al bloquearlos desensibiliza la sobreestimulación aferente vesical, mejorando así la sintomatología. Sin embargo, se necesita mayor investigación para la estandarización de su uso (23).

#### *Farmacoterapias intravesicales*

- Toxina botulínica A mediada por LP: Debido a que esta neurotoxina posee una masa molecular elevada no puede atravesar la barrera urotelial hasta el plexo nervioso, por lo que es necesaria su inyección directamente en la submucosa, pero esto se ha asociado con efectos secundarios como: ITU, retención urinaria, dolor y hematuria. Por lo cual, se ha propuesto su administración a través de liposomas, varios estudios han evidenciado efectividad de esta técnica además de un papel extra en la reparación del urotelio, no obstante, se requiere mayor investigación para la comprobación de su eficacia (26).
- Tracolimus liposomal: Posee efectos antiinflamatorios relacionados a sus propiedades inmunosupresoras. Esta terapia se probó recientemente con la administración de una sola dosis en ratas, evidenciándose disminución en la inflamación y cambios en la micción. Sin embargo, resulta necesario realizar ensayos clínicos previos para poderlo aplicar en humanos (26).

#### *Farmacoterapias intravenosas*

- Tanezumab: Es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la unión del NGF a su receptor, reduciendo así la angiogénesis que está involucrada en la fisiopatología de este síndrome. No obstante, los resultados obtenidos de estudios realizados hasta el momento son heterogéneos, por lo que se requiere de mayor investigación (23).
- Adalimumab: Es un anticuerpo monoclonal anti-TNF  $\alpha$ , el cual es un mediador proinflamatorio liberado por células inmunitarias y mediador de la inflamación en procesos autoinmunes, por lo que su bloqueo puede mejorar la sintomatología. Sin embargo, los resultados obtenidos de un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de fase III acerca de su eficacia han sido contradictorios (23).

#### **Discusión**

El IC/BPS es una patología crónica caracterizada por dolor, presión o incomodidad pélvica que se percibe como originada en la vejiga, asociada a otros síntomas del tracto urinario inferior como: Polaquiuria, urgencia y/o nicturia de más de 6 semanas de duración, en ausencia de infección u otras causas identificables (3,7). No obstante, antes de empezar a hablar de la patología es necesario comprender la anatomía de la vejiga, la

cual está formada por cuatro capas: Mucosa, submucosa, muscular y serosa. La mucosa está constituida por urotelio, el cual a su vez se encuentra recubierto por una capa de GAG que actúan como una barrera para evitar el paso de sustancias nocivas hacia la pared vesical. La submucosa se conecta con la pared de la vejiga a través de la lámina propia. Externamente a esta se encuentra el músculo detrusor responsable de la relajación y contracción de la vejiga. Finalmente se halla la serosa o adventicia. Con respecto a la neuroanatomía, resulta importante mencionar que a nivel vesical se encuentran neuronas aferentes primarias las cuales llevan información desde la vejiga hacia la corteza sensorial en donde la señal es procesada; y que pueden ser estimuladas por ATP, histamina, potasio y otros mediadores químicos, mecánicos y/o térmicos (10).

En relación a la epidemiología los datos son divergentes debido a la heterogeneidad en las definiciones y criterios utilizados para el diagnóstico de este síndrome, sin embargo, la mayoría de estudios concluyen que es más prevalente en el género femenino (10 veces mayor), se presenta generalmente entre la tercera y quinta década de la vida y puede coexistir o confundirse con otras patologías como: SII, vulvodinia, síndrome de la articulación temporomandibular, endometriosis, fibromialgia, vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga, etc. (11,12,14).

El taller acerca del fenotipado de IC/BPS que se realizó en la 4° reunión de la Consulta Internacional sobre Cistitis Intersticial en Japón en 2018, reconoció dos subtipos de la patología: IC/BPS con lesiones de Hunner e IC/BPS sin lesiones de Hunner, denominados IC y BPS respectivamente; en dependencia de la presencia o no de lesiones de Hunner y de los hallazgos encontrados en la histopatología. Esta clasificación resulta importante debido a los mecanismos fisiopatológicos involucrados en cada uno de ellos, manifestaciones clínicas y tratamiento (15). Referente a la fisiopatología, en la IC desempeñan un papel importante los defectos en el urotelio (anomalía en la capa de GAG, deterioro de la adhesión celular, deficiencia de la proteína Tamm-Horsfall, presencia de sustancias tóxicas en la orina, autoinmunidad contra el urotelio y proliferación epitelial aberrante), infección, inflamación (infiltración de mastocitos, inflamación neurogénica, inflamación inmunológica y aumento de las vías de reflujo nociceptivo) y la angiogénesis (aumento de la misma, incremento del PAF y tabaquismo); mientras que el BPS ha sido considerado como una manifestación local de síndromes somáticos funcionales y al igual que en el otro fenotipo las alteraciones uroteliales e inflamación neurogénica también se hallan involucradas (5,16,18,19). En cuanto a las manifestaciones clínicas, el dolor es el síntoma principal, el cual se localiza en la región suprapúbica, es de carácter punzante, puede irradiarse a diferentes regiones (inguinal, perineal, vaginal, rectal y/o lumbosacra), aumenta con el llenado de la vejiga y disminuye con el vaciamiento de la misma (13). La diferencia entre los fenotipos radica en que la IC se presenta a una edad más avanzada, la gravedad del dolor es mayor, existe disminución de la capacidad vesical y menos patologías no vesicales comórbidas; mientras que el BPS se caracteriza por síntomas no

relacionados con la vejiga, coexistencia de otras patologías que causan dolor sistémico, problemas de salud psicosociales y desregulación afectiva (15,16).

El diagnóstico de esta patología es de exclusión, requiere de una amplia valoración a través de una historia clínica completa (recabar información acerca de los antecedentes para descartar otras patologías, características de los síntomas y, examen físico con valoración músculoesquelética y neurológica del piso pélvico), exámenes de laboratorio (tira reactiva y urocultivo para descartar ITU; y citología en caso de sospechar malignidad), cistoscopia como estándar de oro para la identificación del fenotipo, la biopsia no es necesaria para establecer el diagnóstico pero puede contribuir a confirmarlo a través de los hallazgos histopatológicos, finalmente se pueden realizar imágenes pélvicas cuando se presuma de otra patología en base a la clínica (7,15). Por otro lado, el manejo varía de acuerdo al fenotipo debido a los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados en cada uno de ellos, no obstante, debido a que no han sido dilucidados por completo el enfoque terapéutico va dirigido al control de los síntomas y mejora de la calidad de vida (22). El manejo conservador es el tratamiento de primera línea en ambos tipos y consiste en la educación del paciente, modificaciones del comportamiento, alteración de la dieta, fisioterapia, acupuntura, estimulación nerviosa transcutánea, etc. (12,17,22). En la IC está indicada como tratamiento de segunda línea la terapia oral a través de PPS, Amitriptilina, suplementos de GAG, inhibidores de receptores de la histamina y/o AINES; posteriormente se puede recurrir al manejo intravesical por medio de la instilación directa de DMSO, GAG, lidocaína, liposomas, Oxibutinina, corticoesteroides y/o Cromoglicato disódico; las terapias endoscópicas representan el tratamiento de cuarta línea e incluyen la HD con ablación/ fulguración transuretral; por otra parte, la ciclosporina A oral está indicada en casos graves y/o refractarios y por último la cirugía puede utilizarse en aquellos pacientes que no mejoran pese a los tratamientos antes descritos y/o que tienen capacidad vesical pequeña (1,10,17,22). En lo que respecta al BPS además de la terapia conservadora, tratamiento oral e intravesical, se recomiendan inyecciones en puntos gatillo y bloqueo del nervio pudiendo, neuromodulación distal y proximal, rTMS y terapias complementarias que manejen el componente psicológico involucrado en este fenotipo (9,13,29).

Finalmente, es de vital importancia mencionar que en la actualidad se encuentran varias terapias orales, intravesicales e intravenosas en investigación que buscan convertirse en el tratamiento estándar a través de una mejor comprensión de la fisiopatología de este síndrome (23,26). Sin embargo, se requieren más estudios acerca de los mecanismos fisiopatológicos que participan en esta patología, pero enfocándose en los diferentes fenotipos y no de manera general, pues como se ha evidenciado estos varían en cada uno de ellos, obteniendo así información específica que permita establecer teorías definitivas y no únicamente hipótesis.

### Conclusiones

- El IC/BPS es una patología de dolor pélvico crónico, de etiología aún no comprendida por completo. Actualmente se han identificado varios mecanismos fisiopatológicos en dependencia del fenotipo, los cuales influyen en los hallazgos histopatológicos encontrados en la muestra tomada por cistoscopia: En la IC juegan un papel importante los defectos uroteliales, inflamación, infección bacteriana crónica y la angiogénesis; por lo que, histológicamente se encuentra denudación epitelial, infiltración de células inflamatorias, fibroma estromal, edema y folículos linfoides; mientras que el BPS al ser considerado como una manifestación local de un síndrome sistémico, en donde la inflamación neurogénica y defectos del urotelio también se hallan involucrados, en la histología se presenta con pocos cambios. De igual manera las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con las anomalías cistoscópicas: En el IC/BPS con lesiones de Hunner o IC se caracteriza por dolor más grave, capacidad vesical disminuida, menos patologías comórbidas y resultados favorables al tratamiento endoscópico de las lesiones; mientras que el IC/BPS sin lesiones de Hunner o BPS presenta síntomas no relacionados con la vejiga, otras patologías de dolor sistémico, problemas de salud psicosociales y desregulación afectiva. Por último, el enfoque terapéutico también depende del tipo de IC/BPS, considerando al tratamiento conservador como la base e indicado en ambos casos; en la IC es pertinente el uso escalonado de terapia oral, posteriormente intravesical, HD con ablación/ fulguración transuretral de las lesiones (fundamental), ciclosporina A oral en caso de casos graves y/o refractarios y la cirugía como último recurso en aquellos pacientes que no mejoran con los otros tratamientos o que tienen una capacidad vesical pequeña; en el BPS, además de la terapia conservadora, tratamiento oral e intravesical, se recomiendan inyecciones en puntos gatillo y bloqueo nervioso, neuromodulación distal y proximal, rTMS y terapias complementarias que manejen el componente psicológico involucrado en este fenotipo.

### *Referencias Bibliográficas*

- Marcu I, Campian C, Tu F. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. Mosby's Guide to Women's Heal [Internet]. 2018; 36:123–35. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1676089>
- Gómez Porcel A. Relación entre la ingesta de alimentos y la cistitis intersticial o síndrome de la vejiga dolorosa. Revisión bibliográfica. 2018; Available from: <http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/83945/6/agomezporTFM0618memoria.pdf>

- Colemeadow J, Sahai A, Malde S. Clinical management of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A review on current recommendations and emerging treatment options. *Res Reports Urol* [Internet]. 2020; 12:331–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7455607/>
- Ueda T, Hanno PM, Saito R, Meijlink JM, Yoshimura N. Current understanding and future perspectives of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Neurourol J* [Internet]. 2021;25(2):99–110. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8255826/>
- Akiyama Y. Update on the Pathophysiology of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* [Internet]. 2020;15(3):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11884-019-00569-w%0A>
- Yu WR, Jhang JF, Ho HC, Jiang YH, Lee CL, Hsu YH, et al. Cystoscopic hydrodistention characteristics provide clinical and long-term prognostic features of interstitial cystitis after treatment. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-80252-x>
- Malde S, Palmisani S, Al-Kaisy A, Sahai A. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. *BJU Int* [Internet]. 2018;122(5):729–43. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Adnan-Al-Kaisy/publication/325255232\\_Guideline\\_of\\_Guidelines\\_Bladder\\_Pain\\_Syndrom\\_e/links/5e2af5e3299bf152167b106e/Guideline-of-Guidelines-Bladder-Pain-Syndrome.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Adnan-Al-Kaisy/publication/325255232_Guideline_of_Guidelines_Bladder_Pain_Syndrom_e/links/5e2af5e3299bf152167b106e/Guideline-of-Guidelines-Bladder-Pain-Syndrome.pdf)
- Osman NI, Bratt DG, Downey AP, Esperto F, Inman RD, Chapple CR. A Systematic Review of Surgical interventions for the Treatment of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2020;7(4):877–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.02.014>
- Han E, Nguyen L, Sirls L, Peters K. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2018;10(7):197–211. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1756287218761574>
- Daniels AM, Schulte AR, Herndon CM. Interstitial Cystitis: An Update on the Disease Process and Treatment. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2018;32(1):49–58. Available from: <https://doi.org/10.1080/15360288.2018.1476433>
- Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, Buttice S, Noventa M, Gizzo S, et al. Etiology, pathophysiology, and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome.

- Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2017;295(6):1341–59. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1007/s00404-017-4364-2>
- Sönmez MG, Kozanhan B. Complete response to acupuncture therapy in female patients with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Ginekol Pol [Internet]. 2017;88(2):61–7. Available from: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/GP.a2017.0013/37557](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2017.0013/37557)
- Cervigni M, Onesti E, Ceccanti M, Gori MC, Tartaglia G, Campagna G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic neuropathic pain in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn [Internet]. 2018;37(8):2678–87. Available from: <https://doi.org/10.1002/nau.23718>
- Boronat J, Garcia A, Gonzalez L, Ruiz S, Torres D, Llanes L. SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVESICAL ADMINISTRATION FOR SYMPTOM CONTROL IN CHRONIC CYSTOPATHY. 2021;74(7):639–44. Available from: <http://instylan.com/wp-content/uploads/2021/11/Spanish-research-Instylan-english.pdf>
- Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, Tomoe H, Logadottir Y, Kim YH. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Int J Urol [Internet]. 2019;26(S1):26–34. Available from: <https://doi.org/10.1111/iju.13971>
- Akiyama Y, Luo Y, Hanno PM, Maeda D, Homma Y. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives. Int J Urol [Internet]. 2020;27(6):491–503. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.14229>
- Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, Furuta A, Ueda T, Maeda D, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Int J Urol [Internet]. 2020;27(7):578–89. Available from: <https://doi.org/10.1111/iju.14234>
- Lopez SR, Mangir N. Current standard of care in treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Ther Adv Urol [Internet]. 2021; 13:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1177/17562872211022478>
- Birder LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. Int J Urol [Internet]. 2019;26(S1):12–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.13985>
- Hassani D, Flick L, Sangha H, Brown LA, Andy U, Arya L. How do women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome make treatment choices? Int Urogynecol J [Internet]. 2021; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00192-021-04994-6>

- Homma Y, Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Igawa Y. Classification, Characterization, and Sub-Grouping of Interstitial Cystitis. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11884-019-00542-7%0A>
- Garzon S, Laganà AS, Casarin J, Raffaelli R, Cromi A, Sturla D, et al. An update on treatment options for interstitial cystitis. *Prz Menopauzalny* [Internet]. 2020;19(1):35–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258371/>
- Giusto LL, Zahner PM, Shoskes DA. An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2018;19(10):1097–108. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491968>
- van Ophoven A, Vonde K, Koch W, Auerbach G, Maag KP. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019;35(9):1495–503. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2019.1586401>
- Lee WL, Lee FK, Wang PH. Application of hyaluronic acid in patients with interstitial cystitis. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2021;84(4):341–3. Available from: [https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2021/04000/Application\\_of\\_hyaluronic\\_acid\\_in\\_patients\\_with.1.aspx](https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2021/04000/Application_of_hyaluronic_acid_in_patients_with.1.aspx)
- Meng E, Hsu YC, Chuang YC. Advances in intravesical therapy for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC). *LUTS Low Urin Tract Symptoms* [Internet]. 2018;10(1):3–11. Available from: <https://doi.org/10.1111/luts.12214>
- Ha T, Xu JH. Interstitial cystitis intravesical therapy. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2017;6(1): S171–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522791/>
- Crescenze IM, Tucky B, Li J, Moore C, Shoskes DA. Efficacy, Side Effects, and Monitoring of Oral Cyclosporine in Interstitial Cystitis-Bladder Pain Syndrome. *Urology* [Internet]. 2017; 107:49–54. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.urology.2017.05.016>
- Pinto RA, Costa D, Morgado A, Pereira P, Charrua A, Silva J, et al. Intratrigenal OnabotulinumtoxinA Improves Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Pilot, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *J Urol* [Internet]. 2018;199(4):998–1003. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.10.018%0D>

Wang J, Chen Y, Chen J, Zhang G, Wu P. Sacral Neuromodulation for Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-11062-x>



El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.

