

# CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: ¿QUÉ HAY DE NUEVO PARA SU DIAGNÓSTICO?

JUAN FERNANDO PAZ ROJAS, M.D.<sup>1</sup>, HERNEY ANDRÉS GARCÍA PERDOMO, M.D.<sup>2</sup>

## RESUMEN

La Cistitis intersticial/Síndrome de Vejiga Dolorosa representa un desafío diagnóstico y terapéutico tanto para el médico general como para el especialista. Esta gran dificultad para hacer un adecuado diagnóstico se debe a la falta de una etiología clara, además que no se cuenta con un método diagnóstico con adecuada sensibilidad y especificidad, y solo se puede llegar al diagnóstico por medio de exclusión de otras patologías. El síntoma cardinal es el dolor vesical que es la principal causa de consulta en los pacientes al igual que la urgencia urinaria. El objetivo de la presente es realizar una revisión de la literatura en el tema con principal énfasis en los nuevos marcadores para el diagnóstico de ésta entidad.

**Palabras claves:** *Cistitis intersticial, Síndrome de Vejiga dolorosa, Biomarcadores*

## INTRODUCCIÓN

La cistitis intersticial, más conocida actualmente como síndrome de vejiga dolorosa de acuerdo a la definición de la sociedad europea para el estudio de la cistitis intersticial hecha en 2008<sup>1</sup>, es una condición de dolor pélvico crónico, presión o disconfort vesical, asociado a síntomas de almacenamiento como urgencia o aumento de la frecuencia tanto diurna como nocturna.

Su causa aún no está bien definida lo que dificulta aún más su diagnóstico, no hay criterios claros ni exámenes de extensión para este fin, dejando esta entidad como una patología de exclusión. El diagnóstico y su tratamiento deben ser multidisciplinarios y personalizados a cada paciente según resultados

## DEFINICIÓN

La cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa es una entidad de dolor pélvico crónico cuya definición ha cambiado con el tiempo. En 2002 la sociedad

## SUMMARY

Interstitial cystitis/painful bladder syndrome represents a diagnostic and therapeutic challenge to both the general practitioner and the specialist. This great difficulty in making a proper diagnosis is due to the lack of a clear etiology, and also because there is not a diagnostic method with adequate sensitivity and specificity. The physician could only reach a diagnosis by exclusion of other diseases. The cardinal symptom is bladder pain is the leading cause of consultation in patients as urinary urgency. The aim of this is to review the literature with main emphasis on the new markers for the diagnosis of this entity

**Keywords:** *Interstitial cystitis, Bladder pain syndrome, Biomarkers*

internacional de incontinencia (ICS- por sus siglas en inglés) introduce en termino de síndrome de vejiga dolorosa<sup>2</sup> (PBS- por sus siglas en inglés) y lo define como el dolor suprapúbico relacionado con el llenado vesical acompañado de síntomas como aumento de frecuencia diurna y nocturna en ausencia de infección urinaria o de otra patología obvia. Posteriormente en 2008 la sociedad europea para el estudio de la cistitis intersticial acuña el término síndrome de dolor vesical<sup>3</sup> (BPS – por sus siglas en inglés), en el cual el dolor crónico vesical es la clave diagnóstica y el síntoma cardinal, además la presencia de al menos un síntoma urinario bajo como frecuencia o urgencia. En estos pacientes se encuentra una mayor prevalencia de alteraciones comportamentales, sociales o sexuales<sup>4</sup>.

## PREVALENCIA

Se estima que la presencia de pacientes con dolor crónico de cualquier tipo, es hasta del 10% en la población general<sup>5</sup>. La falta de una definición concreta, el desconocimiento de la etiología, la pobre sospecha diagnóstica por parte del médico general y las dificultades para hacer diagnóstico, son parte de los problemas al que se debe enfrentar quien trate de buscar una prevalencia o una incidencia en esta entidad. Se estima que puede presentarse en 18/100000 personas<sup>6</sup>, con variaciones de acuerdo al centro donde

<sup>1</sup>Médico. Universidad del Valle. Cali, Colombia

<sup>2</sup>Profesor. Urología. Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2013

Aceptado para publicación: marzo 29, 2013

se realiza el estudio y de la definición usada. Según el estudio Nurses Health<sup>7</sup> la prevalencia es de 52-67 por 100000 habitantes. La proporción entre hombres y mujeres es de 5:1<sup>8</sup>, por lo que se ha propuesto también un componente hormonal en la etiología de esta entidad, aunque la relación puede estar alterada por un pobre diagnóstico en hombres. Además se ha observado una gran asociación del síndrome de vejiga dolorosa con otras patologías, como lo son ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, fibromialgia, intestino irritable y fatiga crónica.

## ETIOLOGÍA

La etiología de esta condición es incierta, y los estudios para esclarecerla son complejos por la falta de un diagnóstico y de criterios claros. La etiología más aceptada es un proceso inflamatorio vesical total, perineural que lleva a una activación celular plasmática generalizada, con presencia marcada de mastocitos mediada por histamina, leucotrienos, serotonina y citoquinas llevando a dolor, edema y fibrosis crónica<sup>9,10</sup>.

La disfunción del tejido urotelial por alteración de capa de Glicosaminoglicanos permite el paso de noxas, en especial de orina y potasio, generando así el proceso inflamatorio crónico<sup>11</sup>; si bien los estudios no son concordantes, si lograron demostrar que la proteína de tamm-horsfall se encuentra alterada, llevando a inmunosupresión, produciendo así a una alteración del urotelio<sup>12</sup>. Se han encontrado en resultados de biopsias de tejido vesical mayor presencia de linfocitos CD4 y CD8, linfocitos B además de mayor presencia de inmunoglobulinas por lo que se considera también un componente autoinmunitario<sup>13</sup>. Otra de las posibles etiologías propuestas es la neurobiológica, pues se ha encontrado inflamación perineural mediada por sustancia P secretada por nervios aferentes que ayuda en la activación de células inflamatorias, además de una activación simpática secundaria a esto ya que se ha encontrado aumento de tiroxina hidroxilasa<sup>14</sup>. Además se considera que esta patología tiene un fuerte componente genético, ya que los familiares de primer grado presentan hasta 17 veces más la patología que la población general, además de la gran concordancia que existe entre gemelos monocigóticos<sup>15</sup>. Si esta patología es desencadenada por un factor infeccioso se desconoce hasta el momento, pero no se ha descartado, así como las implicaciones de alteraciones en receptores locales de óxido nítrico tampoco han sido descartadas.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Una vez hecho el diagnóstico la persona permanecerá con este diagnóstico pero no tendrá que soportar las molestias permanentemente; esta entidad se caracteriza por ser fluctuante, con periodos de remisión y otros más cortos de exacerbación que momentáneamente pueden o no responder al manejo médico instaurado<sup>16</sup>.

Las exacerbaciones se presentan ocasionalmente, es poco común que la progresión de la sintomatología será evidente, ya que solo se describe el empeoramiento franco en 10% de los casos. En el primer episodio, la instauración de los síntomas son de manera aguda, los cuales no permiten una adaptación del paciente al cambio de su hábito urinario, llevándolo a disfunción social o sexual, siendo común encontrar mujeres con dispareunia y anorgasmia asociadas al síndrome por lo cual siempre se debe explorar este punto durante el interrogatorio del paciente<sup>17</sup>.

En pacientes en quienes se sospecha, se requiere indagar antecedentes como cirugía pélvica previa, infecciones urinarias a repetición, enfermedad urológica o vesical, antecedente de exposición a radiación, patología autoinmune previa o consumo de ácido tiaprofenico, ya que todos estos elementos se han asociado con la presencia de esta entidad<sup>17</sup>.

El dolor es síntoma cardinal en esta entidad como en muchas otras, por lo cual se debe hacer el adecuado diagnóstico diferencial (tabla 1) y caracterizarlo adecuadamente (Inicio, duración, puntos gatillo, localización, palpación bimanual y/o tacto rectal).

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En estos pacientes los exámenes de extensión no están bien definidos, pero si hay pautas que se deben tener en cuenta, en especial para descartar otras patologías o para tener un punto de partida en la búsqueda de la patología.

El uroanálisis y el urocultivo son estudios básicos que deben realizarse en estos pacientes, el uroanálisis puede permitir determinar la presencia de piuria estéril para sospechar Tuberculosis o tumores, así como el urocultivo permitirá reconocer alguna infección subyacente.

**Tabla 1**  
Diagnóstico diferencial

<b>Etiología a Descartar:</b>	<b>Estudio diagnóstico:</b>
Cáncer de Vejiga	Citología, Cistoscopia Y Biopsia
Infecciones	
-Bacterias	
-Hongos	Cultivos
-Virus	
Radiación	
Quimioterapia (incluida inmunoterapia y tratamientos con ciclofosfamida)	
Abuso de AINEs	Historia Clínica Previa
Divertículo Uretral	
Prolapso Urogenital	
Endometriosis	
Cáncer Cervical, Uterino u Ovárico	
Vaciamiento Incompleto	Ecografía Post-miccional
Vejiga Hiperreactiva (Overeactive)	Urodinamia
Cáncer Próstata	Examen Físico y Antígeno prostático
Hiperplasia Prostática Benigna	Examen Físico, Cistoscopia, Urodinamia.
prostatitis bacteriana o no bacteriana	Examen Físico, Historia Clínica y Cultivo de Secreción Prostática
atrapamiento de nervios pudendos	
Dolor Muscular del Piso Pélvico	Bloqueo pélvico
Obstrucción Neurogenica	
Obstrucción de Cuello Vesical	Urodinamia y Ecografía Post-miccional
Cálculos Vesicales o Uretrales	Historia de Hematuria y Cistoscopia

La urodinamia no está indicada rutinariamente, pero debe ser solicitada cuando se esté sospechando una hiperactividad del detrusor<sup>18</sup>.

La cistoscopia debe solicitarse no para confirmar la patología si no para descartar otras patologías que estén causando el dolor. Las lesiones características del síndrome tipo HUNNER o Glomerulaciones (ulcerativas y no ulcerativas respectivamente solo están presentes en el 10 o 15% de los pacientes diagnosticados) y solo se logran visualizar con una adecuada distensión vesical vistas a través de la cistoscopia.

La biopsia de tejido vesical también debe realizarse para descartar otro tipo de patología. Si bien el carcinoma in situ puede encontrarse como hallazgo incidental y confundir al médico tratante. Lo que lo orienta hacia el diagnóstico de síndrome de vejiga dolorosa es la presencia de infiltrado de mastocitos, al igual que la fibrosis en la pared vesical (al examen histológico). La

proporción de estos, puede hablarnos del pronóstico y la severidad de la patología.

Ya que la cistoscopia y la biopsia son controversiales y no siempre se cuentan para el diagnóstico, se ha propuesto un sistema de clasificación según las posibilidades diagnósticas en el paciente (Tabla 2)

### ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN DIAGNÓSTICO DE CI/SVD?

Como se mencionó previamente en el texto, una de las grandes dificultades en el diagnóstico de esta patología es la falta de una definición clara, además de etiología amplia aun no ha sido esclarecida por completo.

Con la herramientas actuales podemos llegar a una aproximación diagnóstica relativamente buena, pero no lo suficiente como para tener un Gold Estándar, además de que muchos de los métodos que usamos para el diagnóstico a parte de la clínica, no están disponible

en todos los lugar. Por esto se necesita una prueba lo suficiente mente sensible, especifica y que sea económica para poder reproducirse fácilmente con una buena tasa de aciertos.

En una revisión de la literatura médica se encuentran varios modelos de estudios cuyo objetivo principal es encontrar marcadores para ser usados en orina que logren identificar la expresión de un gen o de una proteína que se encuentre aumentada en éstos pacientes para llegar así a un diagnóstico. Hann-Chorng Kuo<sup>19</sup> realizó una revisión de la literatura en busca de posibles biomarcadores para el diagnóstico del síndrome de vejiga dolorosa encontrando que en los pacientes diagnosticados con el síndrome, se presenta una elevación marcada del Factor de crecimiento nervioso (NGF) tanto en la orina de estos pacientes como en las biopsias vesicales. El gran problema del uso del NGF como marcador es su poca especificidad, ya que patología tan comunes con las infecciones urinarias y la urolitiasis pueden incrementar los niveles de este en orina.

En el estudio de Ogawa et al.<sup>20</sup>, utilizando reacción en cadena de polimerasa (PCR), reportan el aumento de expresión de varias quimioquinas (CXCR3, TNFSF14, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) en tejido vesical de biopsias de pacientes diagnosticados con CI. En este estudio se hace énfasis en que el CXCR3 juega un rol múltiple en la enfermedad, ya que se asocia con la activación de células T, las cuales lleva a un perfil Th1 y la regulación inflamatoria y la destrucción del tejido epitelial. En este estudio también se encontró una disminución de la Uroplaquina la cual es una proteína de barrera urotelial, contribuyendo al daño epitelial. Estos autores proponen el uso de estas proteínas como Biomarcadores, ya que se encuentran alterados en pacientes con cistitis intersticial y no en otras patologías (Cancer vesical, Hiperplasia prostática) y los consideran como el principal factor etiológico en la patología.

En el estudio de Tyagi et al.<sup>21</sup>, tomaron muestras de orina de 10 pacientes diagnosticados con síndrome de vejiga dolorosa y las compararon con las de sus respectivos controles, buscando niveles de citoquinas y quimioquinas . Lo que este estudio revelo fue que los niveles de citoquinas estaban aumentados hasta 100 veces más en los pacientes con síndrome de vejiga dolorosa que en sus controles, y que a su vez estas citoquinas (CXCL-1, CXCL-10, NGF y IL-6) se encontraban entre 5 y 20 veces en mayor concentración en los pacientes diagnosticados con la forma ulcerativa vs la no ulcerativa. Se encontró además que el CXCL-10 es un potente inhibidor de angiogénesis, por lo cual es un potente productor de daño en el epitelio y generador de los síntomas en éste síndrome. El estudio termina sugiriendo que una diferencia en la señalización paracrina entre los 2 subtipos de esta entidad seria el causante en el desbalance de producción de citoquinas.

Blalock et al.<sup>22</sup>, utiliza el sedimento urinario como un posible lugar para encontrar marcadores potenciales no invasivos para el diagnóstico de la cistitis intersticial. En el estudio piloto incluyeron pacientes con lesiones de Hunner, sin lesiones de Hunner pero con el diagnóstico de síndrome de vejiga dolorosa y los respectivos controles. Se encontró que el análisis del sedimento urinario es factible usando chips de ADN (DNA microarray). Si bien el análisis se pudo llevar a cabo, no se encontraron marcadores claros de expresión para el subtipo que no presentaba las lesiones de Hunner, al igual que los pacientes control, no tuvieron una expresión característica. Por el contrario quienes presentaban las lesiones tipo Hunner tenían aumentada la expresión genética pro-inflamatoria, la cual se relaciona muy bien con la biopsias realizadas a estos pacientes en el estudio de Ogawua et al. Si bien este estudio es un piloto y requiere validación de sus resultados, también se

**Tabla 2**

Clasificación del ESSIC del Síndrome de Vejiga Dolorosa

		Cistoscopia			
		No realizada	Normal	Glomerulaciones	Lesiones Tipo Hunner
Biopsia	No realizada	XX	1X	2X	3X
	Normal	XA	1A	2A	3A
	Inconclusa	XB	1B	2B	3B
	Positiva	XC	1C	2C	3C

acerca a un posible biomarcador para el diagnóstico de síndrome de vejiga dolorosa.

En una búsqueda de la fisiopatología del Síndrome de vejiga dolorosa, Tetsuya Makino et al.<sup>23</sup>, encuentran que los niveles de proteína asociada a pancreatitis (PAP) eran significativamente más altos que los encontrados en los controles al realizar pruebas de ELISA en la inmunoistoquímica del tejido vesical. Además encontrar una gran inmunoreactividad de la PAP en el urotelio de los pacientes con el diagnóstico del síndrome comparado con los controles. Por esto el autor considera que hay una estrecha relación de la PAP con la fisiopatología del síndrome. Por su gran correlación histopatológica se podría postular como un posible marcador para el diagnóstico histológico a futuro en este síndrome

## CONCLUSIÓN

Si bien en la actualidad hay varios estudios en curso que pretenden conseguir un método diagnóstico ya sea en suero o en orina para lograr diagnosticar la patología (algunos de ellos con resultados preliminares prometedores), aún se está lejos de llegar a este punto, ya que muchos de estos son estudios pilotos por lo que necesitan más tiempo y dinero, además de la masificación de los resultados para que puedan ser reproducibles fácilmente.

## REFERENCIAS

1. Hanno P. Bladder Pain Syndrome. *Med Clin N Am* 2011; 95: 55-73
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 67-78
3. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53: 7-60
4. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Modwin R, Mayer R, Carr LK, et al. Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a case control study. *J Urol* 2010; 183: 167-172
5. Verhaak PFM, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998; 77: 231-239
6. Kj O. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 7: 64-75
7. Curhan GC, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol* 1999; 61: 549-552
8. Forrest JB, Schmidt S. Interstitial cystitis, chronic nonbacterial prostatitis and chronic pelvic pain in men: a common and frequently identical clinical identity. *J Urol* 2004; 172: 2561-2562
9. Peeker REL, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1009-1015
10. Larsen STT, Haid RJ. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982; 54: 283-286
11. Lokeshwar VB, Cerwinka SM. Urinary urinate and sulphated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 174: 344-349
12. Parsons CL, Stein P, Zupkas P, Chenoweth M, Argade SP, Proctor JG, et al. Defective Tamm-Horsfall protein in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 178: 2665-2670
13. MacDermott JP, Miller CH, Levy N, Stone AR. Cellular immunity in interstitial cystitis. *J Urol* 1991; 145: 274-278
14. Peeker RAF, Dahistorm A, Johansson SL, Li JY, Fall M. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in bladder tissue from patients with classic and non-ulcer interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1112-1115
15. Warren JW, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J. Prevalence of interstitial cystitis in first degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology* 2004; 63: 17
16. Propert KJ, Schaeffer AJ, Brensinger CM, Kusek JW, Nyberg LM, Landis JR, et al. A prospective study of interstitial cystitis: results of longitudinal followup of the interstitial cystitis data base cohort. *J Urol* 2000; 163: 1434-1439
17. Ottem DP, Carr LK, Perks AE, Lee P, Teichman JM. Interstitial cystitis and female sexual dysfunction. *Urology* 2007; 69: 608-610
18. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. American Urological Association Guidelines Department 2011
19. Kuo HC. Potential urine and serum biomarkers for patients with overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Tzu Chi Med J* 2012; 24: 100-103
20. Ogawa T. CXCR3 Binding Chemokine and TNFSF14 Over Expression in Bladder Urothelium of Patients With Ulcerative Interstitial Cystitis. *J Urol* 2010; 183: 1206-1212
21. Tyagi PKK, Tyagi V, Nirmal J, Chancellor M, Peters KM. Urinary chemokines as noninvasive predictors of ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2012; 187: 2243-2248
22. Eric M, Blalock GSK, Arnold J, Stromber G, Deborah RE. Gene Expression Analysis of Urine Sediment: Evaluation for Potential Noninvasive Markers of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* 2012; 187: 725-732
23. Tetsuya HK, Hiroyuki K, Tatsuya N, Hiroshi K. Elevated Urinary Levels and Urothelial Expression of Hepatocarcinomainstestine-pancreas/Pancreatitis-associated Protein in Patients With Interstitial Cystitis. *Urology* 2010; 75: 933-937