

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DOLOR VESICAL Y CISTITIS INTERSTICIAL

Modification en 2014

Philip M. Hanno, David Allen Burks, J. Quentin Clemens, Roger R. Dmochowski, Deborah Erickson, Mary Pat FitzGerald, John B. Forrest, Barbara Gordon, Mikel Gray, Robert Dale Mayer, Robert Moldwin, Diane K. Newman, Leroy Nyberg Jr., Christopher K. Payne, Ursula Wesselmann, Martha M. Faraday

Propósito: El propósito de esta Guía es ofrecer un marco clínico para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de dolor vesical y cistitis intersticial (SDV/CI).

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura utilizando la base de datos MEDLINE® (fechas de búsqueda: 1/1/83 -22/7/09) para identificar las publicaciones revisadas por pares que fueran relevantes para el diagnóstico y tratamiento del SDV/CI. Los datos sobre diagnóstico que se recuperaron fueron insuficientes; por lo tanto, esta parte de la Guía, se basa en los Principios Clínicos y la Opinión de Expertos. La revisión arrojó una base de datos de 86 artículos sobre tratamiento después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. El proceso de revisión de la literatura actualizada de la AUA, en el que se realiza una revisión sistemática adicional periódicamente para mantener la vigencia de la Guía con la literatura relevante publicada recientemente, se llevó a cabo en julio de 2013. En esta revisión se identificaron 31 artículos más relevantes para el tratamiento. Estas publicaciones se utilizaron para crear la mayor parte de la sección de tratamiento de la Guía. Cuando existieron datos suficientes, al conjunto de datos para un tratamiento en particular se le asignó una calificación de fuerza probatoria de A (elevada), B (moderada) o C (baja). Cuando no existieron datos suficientes, la información sobre el tratamiento que se suministra está basada en Principios clínicos o en la Opinión de expertos. Consúltense en el texto y el algoritmo las definiciones y marcos detallados de diagnóstico, manejo y tratamiento.

Recomendaciones

Diagnóstico:

1. La evaluación básica debe incluir una historia clínica cuidadosa, examen físico y laboratorios para considerar los síntomas que caracterizan el SDV/CI y descartar otros trastornos que puedan confundirse (consúltense los detalles en el texto). *Principio clínico*
2. Deben obtenerse los síntomas de micción y los niveles de dolor iniciales para medir los efectos posteriores del tratamiento. *Principio clínico*
3. La cistoscopia y/o la Urodinamia deben considerarse como ayudas diagnósticas solo en los casos de presentaciones complejas; estas pruebas no son necesarias para hacer el diagnóstico en presentaciones sencillas. *Opinión de expertos*

Tratamiento:

Tratamiento en general:

4. Las estrategias de tratamiento deben continuar utilizando los tratamientos más conservadores primero, y emplear tratamientos menos conservadores si el control de los síntomas es inadecuado para tener una calidad de vida aceptable; debido a su irreversibilidad, los tratamientos quirúrgicos (aparte de la fulguración de las lesiones de Hunner) son apropiados solo después de que se hayan agotado otras alternativas de tratamiento, o en cualquier momento en el raro caso en que se haya confirmado una vejiga fibrótica pequeña en etapa terminal y la calidad de vida del paciente indique una relación riesgo-beneficio positiva para someterse a una cirugía mayor. *Principio clínico*
5. El tipo y el nivel de tratamiento inicial dependerán de la gravedad de los síntomas, el criterio del médico y las preferencias del paciente; los puntos de entrada apropiados a la parte de tratamiento del algoritmo dependen de estos factores. *Principio clínico*
6. Se pueden considerar múltiples tratamientos simultáneos si es en el mejor interés del paciente; la evaluación inicial de los síntomas y la reevaluación regular del nivel de los síntomas son esenciales para documentar la eficacia de los tratamientos únicos y combinados. *Principio clínico*
7. Los tratamientos ineficaces deben interrumpirse una vez transcurrido un intervalo clínicamente significativo. *Principio clínico*
8. Se debe evaluar continuamente la efectividad del manejo del dolor debido a su importancia para la calidad de vida. Si el manejo del dolor es inadecuado, entonces se debe considerar un enfoque multidisciplinario y se debe derivar al paciente de la manera debida. *Principio clínico*
9. Se debe reconsiderar el diagnóstico del SDV/CI si no se produce una mejoría después de múltiples métodos de tratamiento. *Principio clínico*

Tratamientos que se pueden ofrecer: Los tratamientos que se pueden ofrecer se dividen en grupos de primera, segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta líneas de acuerdo al equilibrio entre los posibles beneficios para el paciente, la posible gravedad de los eventos adversos (EA) y la reversibilidad del tratamiento. Consúltense en el cuerpo de la Guía los protocolos, los detalles de los estudio y los fundamentos.

Tratamientos de primera línea: Se deben realizar tratamientos de primera línea en todos los pacientes.

10. Se debe educar a los pacientes sobre la función normal de la vejiga, qué se sabe y qué no sobre el SDV/CI, los beneficios frente a los riesgos/cargas de las alternativas de tratamiento disponibles, el hecho de que ningún tratamiento único ha resultado efectivo para la mayoría de los pacientes. y el hecho de que el control aceptable de los síntomas puede requerir ensayos de múltiples opciones terapéuticas (incluido el tratamiento combinado) antes de lograrlo. *Principio clínico*
11. Las prácticas de cuidado personal y las modificaciones de comportamiento que pueden mejorar los síntomas deben discutirse e implementarse cuando sea posible. *Principio clínico*
12. Se debe alentar a los pacientes a implementar prácticas de manejo del estrés para mejorar las técnicas de afrontamiento y manejar las exacerbaciones de los síntomas inducidas por el estrés. *Principio clínico*

Tratamientos de segunda línea:

13. Si se dispone de médicos debidamente entrenados, se deben ofrecer técnicas adecuadas de fisioterapia manual (p. ej., maniobras que resuelven los puntos gatillo musculares pélvicos, abdominales y/o de la cadera, alargan contracturas musculares y libera cicatrices dolorosas y otras restricciones del tejido conectivo) a los pacientes que presentan dolor a la palpación del piso pélvico. Deben evitarse los ejercicios de fortalecimiento del piso pélvico (p. ej., Ejercicios de Kegel). *Estándar (Fuerza probatoria: Grado A)*
14. Se deben aplicar métodos multimodales para el manejo del dolor (p. ej., farmacológico, manejo del estrés, tratamiento manual si se tienen a la disposición). *Opinión de expertos*
15. Se puede administrar amitriptilina, cimetidina, hidroxicina o polisulfato de pentosán como medicamentos orales de segunda línea (enumerados en orden alfabético; sin jerarquía implícita). *Opciones (Fuerza probatoria: Grados B, B, C y B)*
16. Se puede administrar DMSO, heparina o lidocaína como tratamientos intravesicales de segunda línea (enumerados en orden alfabético; sin jerarquía implícita). *Opción (Fuerza probatoria: Grados C, C y B)*

Tratamientos de tercera línea:

17. Se puede realizar una cistoscopia bajo anestesia de corta duración para hacer una hidrodistensión de baja presión si los tratamientos de primera y segunda línea no han logrado un control de los síntomas y una calidad de vida aceptables o si los síntomas que presenta el paciente indican que es apropiado

emplear un método más invasivo. *Opción (Fuerza probatoria - Grado C)*

18. Si existen lesiones de Hunner, se debe realizar fulguración (con láser o electrocauterio) y/o inyección de triamcinolona. *Recomendación (Fuerza probatoria: Grado C)*

Tratamiento de cuarta línea:

19. Se puede administrar toxina botulínica A intradetrusor (BTX-A) si con otros tratamientos no se ha logrado un control de los síntomas y una calidad de vida adecuados o si el médico y el paciente están de acuerdo en que los síntomas requieren este tratamiento. Los pacientes deben estar dispuestos a aceptar la posibilidad de que sea necesario un autocateterismo intermitente postratamiento. *Opción (Fuerza probatoria - C)*
20. Se puede realizar una prueba de neuroestimulación y, si tiene éxito, se puede realizar la implantación de dispositivos permanentes de neuroestimulación si con otros tratamientos no se ha logrado un control de los síntomas y una calidad de vida adecuados o si el médico y el paciente están de acuerdo en que los síntomas requieren este tratamiento. *Opción (Fuerza probatoria - C)*

Tratamientos de quinta línea:

21. Se puede administrar ciclosporina A como medicación oral si con otros tratamientos no se ha logrado un control de los síntomas y una calidad de vida adecuados o si el médico y el paciente están de acuerdo en que los síntomas requieren este tratamiento. *Opción (Fuerza probatoria - C)*

Tratamiento de sexta línea:

22. Se puede realizar una cirugía mayor (p. ej., cistoplastia de sustitución, derivación urinaria con o sin cistectomía) en pacientes cuidadosamente seleccionados en quienes con todos los demás tratamientos no se ha logrado un control de los síntomas y una calidad de vida adecuados (véase la salvedad anterior en la recomendación N° 4). *Opción (Fuerza probatoria - C)*

Tratamientos que no deben ofrecerse: Los tratamientos a continuación parecen carecer de eficacia y/o parecen ir acompañados de perfiles de EA inaceptables. Consúltense en el cuerpo de la Guía los detalles y los fundamentos del estudio.

23. No se debe ofrecer la administración de antibióticos orales a largo plazo. *Estándar (Fuerza probatoria - B)*
24. No se debe ofrecer la instilación intravesical del bacilo de Calmette-Guerin (BCG) fuera del contexto de los estudios de investigación. *Estándar (Fuerza probatoria - B)*
25. No se debe ofrecer hidrodistensión de alta presión y larga duración. *Recomendación (Fuerza probatoria - C)*
26. No se debe ofrecer la administración sistémica (oral) de glucocorticoides a largo plazo. *Recomendación (Fuerza probatoria - C)*

INTRODUCCIÓN

Propósito

El propósito de esta Guía es ofrecer instrucciones a los médicos y pacientes sobre cómo: reconocer la síndrome de dolor vesical (SDV) y cistitis intersticial (CI); realizar un proceso de diagnóstico válido; y abordar el tratamiento con los objetivos de maximizar el control de los síntomas y la calidad de vida (CdV) del paciente mientras se minimizan los efectos adversos y la carga del paciente. Las estrategias y tratamientos recomendados en este documento se derivaron de procesos fundamentados en datos científicos y procesos basados en consenso. La nomenclatura SDV/CI es un tema controvertido; para mayor claridad, el Panel decidió referirse al síndrome como SDV/CI y considerar estos términos como sinónimos. Existe una literatura en continua expansión sobre el SDV/CI; el Panel señala que este documento constituye una estrategia clínica y no pretende ser interpretado de manera rígida. El tratamiento más eficaz para un paciente en particular lo determinan mejor el médico y el paciente individualmente. A medida que la ciencia relevante para el SDV/CI evoluciona y mejora, las estrategias que presentamos aquí requerirán modificaciones para seguir siendo congruentes con los más altos estándares de la atención clínica.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática para identificar los artículos publicados que fueran relevantes para el diagnóstico y tratamiento del SDV/CI. Se realizaron búsquedas bibliográficas entre las publicaciones en inglés utilizando la base de datos MEDLINE desde el 1 de enero de 1983 hasta el 22 de julio de 2009, usando los términos "cistitis intersticial", "síndrome de vejiga dolorosa", "síndrome de dolor de vejiga" y "dolor pélvico", así como palabras clave que capturan los diversos procedimientos de diagnóstico y tratamientos que se sabe que se utilizan para estos síndromes. Los estudios publicados después del 22 de julio de 2009 no se incluyeron como parte de la base original de datos considerada por el Panel de la cual se derivaron pautas (Estándares, Recomendaciones, Opciones) fundamentadas en datos científicos. Sin embargo, la Guía se actualiza periódicamente mediante búsquedas en revisiones sistemáticas adicionales que se realizan como parte del proceso de revisión de la literatura actualizada de la AUA (véase a continuación), y la base de datos se actualiza regularmente en función de los resultados de las revisiones de actualización. Se eliminaron los estudios preclínicos (p. ej., los modelos animales), los estudios pediátricos, los comentarios y las editoriales. Se verificaron las referencias de los artículos de revisión para asegurar que estuvieran incluidos todos los estudios posiblemente relevantes. También se excluyeron los estudios que utilizan tratamientos no disponibles en los EE.UU., tratamientos a base de hierbas o suplementos, o los estudios que reportaron información de resultados colapsada en múltiples intervenciones. Los estudios sobre grupos mixtos de pacientes (es decir, algunos pacientes no tenían SDV/CI) se conservaron siempre que más del 50% de los pacientes fueran pacientes con SDV/CI. Se examinaron cuidadosamente varios informes sobre el mismo grupo de pacientes para asegurar que se incluyera solo la información no redundante. En unos pocos casos, los estudios individuales constituyeron el único informe sobre un tratamiento en particular. Debido a que los tamaños de la muestra de los estudios individuales eran pequeños, estos estudios no fueron considerados como base de datos suficiente y confiable a partir de la cual se pudiera construir una pauta basada en datos científicos (es decir, un

Estándar, Recomendación u Opción). Estos estudios se utilizaron para respaldar los Principios Clínicos según el caso.

Diagnóstico y tratamiento general del SDV/CI. La revisión reveló publicaciones insuficientes para abordar el diagnóstico y el tratamiento general del SDV/CI con base en datos científicos; las partes de diagnóstico y tratamiento del algoritmo (véase la Figura 1), por lo tanto, se presentan como *Principios Clínicos* o como *Opinión de Expertos*, lográndose el consenso mediante una técnica Delphi modificada si surgieran diferencias de opinión.¹ Un *Principio clínico* es una recomendación sobre un componente de la atención clínica con el que están ampliamente de acuerdo los urólogos u otros médicos y del cual puede haber o no pruebas en la literatura médica. La *Opinión de expertos* se refiere a una recomendación, lograda por consenso del Panel, que se basa en la capacitación clínica, la experiencia, los conocimientos y la opinión de los miembros y de la cual no existen pruebas.

Tratamiento del SDV/CI. En cuanto al tratamiento, un total de 86 artículos de las búsquedas bibliográficas originales cumplieron los criterios de inclusión; se recuperaron 31 estudios relevantes adicionales como parte del proceso de revisión de la literatura actualizada que también se incorporaron. El Panel consideró que se trataba de una base suficiente de datos a partir de la cual se podría construir la mayor parte de la porción de tratamiento del algoritmo. Se extrajeron datos sobre el tipo de estudio (p. ej., ensayo controlado aleatorizado, ensayo cruzado aleatorizado, estudio observacional), parámetros de tratamiento (p. ej., dosis, protocolos de administración, duración del seguimiento), características del paciente (p. ej., edad, sexo, duración de los síntomas), efectos adversos y resultados primarios (según la definición de los autores del estudio). La medida de los resultados primarios de la mayoría de los estudios fue alguna forma de escalas de síntomas calificados por el paciente, incluidas las escalas ICPS, ICSS, EVA, según se tuvieron a la disposición. Son escasos los parámetros objetivos y los ensayos controlados con placebo.

Calidad de los estudios individuales y determinación de la fuerza probatoria. La calidad de los estudios individuales que eran ensayos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos cruzados se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.² Debido a que los efectos placebo son comunes en los ensayos controlados realizados con pacientes con SDV/CI, cualquier desviación aparente del procedimiento que pudiera comprometer la integridad de la aleatorización o el enmascaramiento produjo

Tabla 1: Nomenclatura de la AUA	
Relación del tipo de recomendación con el nivel de certeza y la fuerza probatoria [versión actualizada]	
	Estándar: Directriz de realizar una acción (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no realizarla (los riesgos/cargas superan los beneficios) con base en fuerza Grado A (alta calidad; certeza elevada) o B (calidad moderada; certeza moderada)
	Recomendación: Directriz de realizar una acción (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no realizarla (los riesgos/cargas superan a los beneficios) con base en base en fuerza Grado C (baja calidad; baja certeza).
	Opción: Recomendación no directriz que deja la decisión con respecto a determinada acción al médico y al paciente individualmente porque el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas parece igual o incierto con base en la fuerza Grado A (alta calidad; certeza elevada), B (calidad moderada; certeza moderada), o C (baja calidad; certeza baja)
	Principio clínico: recomendación sobre un componente de la atención clínica con el que están ampliamente de acuerdo los urólogos u otros médicos y del cual puede haber o no pruebas en la literatura médica.
	Opinión de expertos: recomendación, lograda por consenso del Panel, que se basa en la capacitación clínica, la experiencia, los conocimientos y la opinión de los miembros y de la cual no existen pruebas.

una calificación de mayor riesgo de sesgo en ese ensayo en particular. Como no existe una herramienta de evaluación de la calidad ampliamente aceptada para los estudios observacionales, no se evaluó la calidad de los estudios observacionales individuales.

La categorización de la fuerza probatoria es conceptualmente distinta de la calidad de los estudios individuales. La fuerza probatoria se refiere al conjunto de datos disponible respecto de una pregunta en particular e incluye considerar el diseño del estudio, la calidad del estudio individual, la coherencia de los resultados entre los estudios, la suficiencia de los tamaños de las muestras y la generalización de muestras, entornos y tratamientos para los propósitos de la Guía. La AUA categoriza la fuerza probatoria del conjunto de datos como de Grado A (ECA bien realizados o estudios observacionales excepcionalmente sólidos), Grado B (ECA con algunas deficiencias de procedimiento o generalización o estudios observacionales generalmente sólidos), o Grado C (estudios observacionales que son inconsistentes, tienen tamaños de muestra pequeños o tienen otros problemas que podrían confundir la interpretación de los datos). Debido a que los datos sobre el tratamiento de esta afección son difíciles de interpretar en ausencia de un control con placebo, los conjuntos de datos compuestos en su totalidad por estudios que carecían de grupos de control con placebo (p. ej., estudios observacionales) recibieron una calificación de fuerza probatoria Grado C.

Nomenclatura AUA: Relación del tipo de recomendación con la fuerza probatoria. El sistema de nomenclatura de la AUA relaciona explícitamente el tipo de recomendación con la fuerza probatoria del conjunto de datos, el nivel de certeza y la opinión del Panel con respecto al equilibrio entre beneficios y riesgos/cargas.³ **Los estándares** son directrices de realizar una acción (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no realizarla (los riesgos/cargas superan los beneficios) con base en una fuerza probatoria Grado A (elevado nivel de certeza) o Grado B (nivel de certeza moderado). **Las recomendaciones** son directrices de realizar una acción (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no realizarla (los riesgos/cargas superan a los beneficios) con base en una fuerza probatoria Grado C (bajo nivel de certeza). **Las opciones** son recomendaciones no directrices que dejan la decisión con respecto a determinada acción al médico particular y al paciente porque el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas parece relativamente igual o parece incierto; las **opciones** pueden ser sustentadas por una fuerza probatoria Grado A (certeza elevada), B (certeza moderada), o C (certeza baja). En la parte de tratamiento de esta Guía, la mayoría de las recomendaciones son Opciones porque la mayoría de los tratamientos demuestran una eficacia limitada en un subconjunto de pacientes que no es fácilmente identificable *a priori*. El Panel interpretó estos datos para indicar que, para un paciente en particular, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas es incierto o relativamente igual y si utilizar un tratamiento en particular es una decisión que mejor debe tomar el médico que conoce al paciente con plena consideración de la historia de tratamientos previos del paciente, su calidad de vida actual, preferencias y valores.

Limitaciones de la literatura. El Panel procedió con pleno conocimiento de las limitaciones de la literatura sobre el SDV/CI. Entre estas limitaciones se encuentran: los grupos de pacientes mal definidos o grupos heterogéneos; los tamaños de muestra pequeños; la falta de controles de placebo en muchos estudios, lo que resulta en una probable sobreestimación de la eficacia; los períodos cortos de seguimiento; y el uso de una variedad de medidas de los resultados. Con respecto a las medidas, a pesar de que la medida más utilizada fue alguna forma de escala de mejoría calificada por el paciente, las escalas diferían entre los estudios en los puntos de anclaje, el número de gradaciones y los descriptores. En general, la consecuencia de estas dificultades fue que la utilidad de los procedimientos metanalíticos

fue limitada. El único metanálisis que se reporta aquí se utilizó para calcular el tamaño del efecto en general de los datos de los ensayos aleatorizados que evaluaron el polisulfato de pentosán (PPS). No se llevaron a cabo procedimientos comparativos.

Antecedentes

Definición. El complejo de enfermedades de la vejiga comprende un gran grupo de pacientes con dolor vesical y/o uretral y/o pélvico, síntomas de las vías urinarias bajas y urocultivos estériles, muchos con causas identificables específicas. El SDV/CI forma parte de este complejo. El Panel utilizó la definición de SDV/CI acordada por la Sociedad de Urodinámica y Urología Femenina (SUFU): “Sensación desagradable (dolor, presión, malestar) relacionada con la vejiga, asociada a síntomas de las vías urinarias bajas de más de seis semanas de duración, en ausencia de infección u otras causas identificables.”⁴ Se seleccionó esta definición porque permite que el tratamiento comience después de un período sintomático relativamente corto, evitando retener el tratamiento, lo que podría ocurrir con definiciones que requieren una mayor duración de los síntomas (es decir, seis meses). Las definiciones que se emplean en la investigación o los ensayos clínicos deben evitarse en la práctica clínica; muchos pacientes pueden recibir un diagnóstico erróneo o tener retrasos en el diagnóstico y el tratamiento si se emplean estos criterios.⁵

Epidemiología. Dado que no existe un marcador objetivo para establecer la presencia del SDV/CI, los estudios para definir su prevalencia son difíciles de realizar. Los estudios de prevalencia poblacional del SDV/CI han utilizado tres métodos: encuestas que preguntan a los participantes si alguna vez han sido diagnosticados con la afección (estudios de autoinforme); cuestionarios administrados para identificar la presencia de síntomas que sugieran SDV/CI (evaluaciones de síntomas); y datos administrativos de facturación utilizados para identificar el número de personas de una población que han sido diagnosticadas con SDV/CI (diagnóstico clínico). No es sorprendente que el uso de diferentes métodos produzca estimaciones de prevalencia muy dispares.

Estudios de autoinforme. Dos estudios a gran escala llevados a cabo en los Estados Unidos utilizaron el autoinforme para estimar la prevalencia del SDV/CI. El primero se realizó como parte de la Encuesta Nacional sobre Entrevistas de Salud (NHIS) de 1989, y la segunda fue parte de la tercera Encuesta Nacional sobre Exámenes Examen de Salud y Nutrición (NHANES III), que se llevó a cabo entre 1988 y 1994. En ambos estudios se utilizó la misma definición de SDV/CI. A los participantes se les preguntó: “¿Alguna vez ha tenido síntomas de una infección de la vejiga (como dolor en la vejiga y micción frecuente) que duraron más de 3 meses?” A quienes dieron una respuesta positiva se les preguntó: “Cuando tuvo esta afección, ¿le dijeron que tenía el síndrome de dolor vesical o cistitis intersticial?” Se consideró que la respuesta afirmativa a ambas preguntas definía la presencia de SDV/CI. Las estimaciones de prevalencia obtenidas de estos dos estudios fueron prácticamente idénticas. En el NHIS, la prevalencia general fue de 500 por 100.000 habitantes y la prevalencia en mujeres fue de 865 por 100.000.⁶ En NHANES III, la prevalencia fue de 470 por 100.000 habitantes, incluidos 60 por 100.000 hombres y 850 por 100.000 mujeres.⁶ Esto equivale aproximadamente a 83.000 hombres y 1,2 millones de mujeres en los EE.UU.

Síntomas del SDV/CI. Muchos estudios han estimado la prevalencia de los síntomas del SDV/CI, utilizando una variedad de definiciones de casos diferentes. Un estudio de cuestionario enviado por correo a 1331 mujeres finlandesas de 17 a 71 años de edad identificó síntomas probables del SDV/CI en 0,45%.⁷

Otro estudio de envío de cuestionarios por correo a inscritos de 25 a 80 años de edad en una población de atención administrada en el noroeste del Pacífico de EE.UU. identificó síntomas del SDV/CI en 6 -11% de la mujeres y 2-5% de los hombres, según la definición utilizada.⁸ Los investigadores del estudio de Boston Area Community Health realizaron entrevistas puerta a puerta sobre síntomas urológicos en una muestra de personas negras, hispanas y blancas de 30-79 años.⁹ Identificaron síntomas del SDV/CI utilizando seis definiciones diferentes, que arrojaron estimaciones de prevalencia que iban del 0,6% al 2,0%. En todas estas definiciones, los síntomas eran típicamente dos o tres veces más comunes en las mujeres que en los hombres, pero no se observaron variaciones claras por raza o etnia. Las preguntas sobre los síntomas del SDV/CI se incluyeron en la versión de 2004 del Estudio sobre la Salud de las Enfermeras de EE.UU. (NHS por sus siglas en inglés), que se administró a mujeres de 58 a 83 años.¹⁰ En esta cohorte de mujeres, la prevalencia de los síntomas del SDV/CI fue del 2,3%. La prevalencia aumentó con la edad, desde el 1,7% en las menores de 65 años hasta el 4,0% en las mujeres de 80 años o más. En un estudio de 981 mujeres austriacas de 19 a 89 años en un proyecto voluntario de detección de salud en Viena, se determinó que la prevalencia de los síntomas del SDV/CI era del 0,3% (306 por 100.000).¹¹

Se proporciona más información en tres artículos adicionales que reportaron datos del estudio epidemiológico de cistitis intersticial de RAND (RAND *Interstitial Cystitis Epidemiology* (RICE)).¹²⁻¹⁴ Uno de los objetivos del estudio RICE era desarrollar una definición de caso del SDV/CI para uso en los estudios epidemiológicos, que tuviera sensibilidad y especificidad para usarla en dichos estudios. Berry y col. (2010) reportan los resultados de una revisión de la literatura, un proceso estructurado de un panel de expertos y un estudio de validación mediante entrevista telefónica para derivar una definición de SDV/CI.¹² Los autores señalan que ninguna de las definiciones epidemiológicas existentes tenía alta sensibilidad o alta especificidad. Como resultado de este proceso, surgieron dos definiciones: una con alta sensibilidad que identificó correctamente los casos de SDV/CI el 81% de las veces (con 54% de especificidad) y otra con alta especificidad que excluyó correctamente los casos que no eran SDV/CI el 83% de las veces (con 48% de sensibilidad). Las definiciones se recogen en un cuestionario de 11 ítems. Consúltense en la Tabla 2 las definiciones; el Panel observa que estas son definiciones de casos epidemiológicos y no son apropiadas para usarlas como criterio de diagnóstico.

Tabla 2: Definiciones¹³ de RICE de casos de SDV/CI	
Definición de alta sensibilidad (sensibilidad 81%, especificidad 54% para SDV/CI v. endometriosis, vulvodinia y vejiga hiperactiva)	Definición de alta especificidad (sensibilidad 48%, especificidad 83% para SDV/CI v. endometriosis, vulvodinia y vejiga hiperactiva)
Dolor, presión o malestar en la zona pélvica	Dolor, presión o malestar en la zona pélvica
Y	Y
Frecuencia urinaria diurna 10+ o urgencia debido al dolor, presión o malestar, sin miedo a mojarse	Frecuencia urinaria diurna 10+ o urgencia debido al dolor, presión o malestar, sin miedo a mojarse
	Y
	Los síntomas no desaparecieron después del

	tratamiento con antibióticos. Y Sin tratamiento con inyección de hormonas para la endometriosis
Criterios de exclusión: cáncer de vejiga, divertículo uretral, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, espina bífida, tratamiento con ciclofosfamida, tratamiento con radiación en el área pélvica, tuberculosis que afecta a la vejiga, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de vagina, herpes genital, embarazo.	

Berry y col. (2011) utilizaron el cuestionario para determinar la prevalencia del SDV/CI entre mujeres adultas en los EE.UU.¹³ Este estudio arrojó estimaciones de prevalencia de entre el 2,7% y el 6,53% (aproximadamente entre 3,3 y 7,9 millones de mujeres estadounidenses de 18 años o más). Solo el 9,7% de las mujeres que cumplieron con las definiciones informaron haber recibido un diagnóstico de SDV/CI. Suskind y col. (2013) modificaron la definición de caso para su uso en hombres y utilizaron una definición de caso adicional derivada del índice de síntomas de prostatitis crónica del Instituto Nacional de Salud (NIH) para evaluar la prevalencia y superposición entre el SDV/CI y la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico en hombres (PC/CDPC).¹⁴ Este estudio arrojó una prevalencia estimada de 2,9% a 4,2% para el SDV/CI y una prevalencia de 1,8% para la PC/CDPC. La superposición entre los dos síndromes fue de aproximadamente el 17%. Los autores señalan que estos resultados indican que la prevalencia del SDV/CI en hombres se acerca a su prevalencia en mujeres; por lo tanto, puede estar muy infradiagnosticado en la población masculina ".

Diagnóstico clínico. En 1994 y 1995 se les preguntó a las participantes del NHS mediante cuestionarios por correo si alguna vez habían sido diagnosticadas con "cistitis intersticial (no infección de las vías urinarias)". De las participantes que dieron una respuesta positiva, se realizaron revisiones de sus historias médicas para confirmar el diagnóstico médico, incluida la cistoscopia realizada por un urólogo. Usando estos métodos, se encontró que la prevalencia del SDV/CI era 52/100,000 en la cohorte NHS I y 67/100,000 en la cohorte NHS II.¹⁵ Se realizó un estudio posterior utilizando datos administrativos de facturación población que recibió la atención administrada de Kaiser Permanente Northwest en el área metropolitana de Portland, Oregon.⁸ Las pacientes con SDV/CI fueron identificadas mediante la presencia del ICD-9 código 595.1 ('cistitis intersticial') en la historia clínica electrónica, y se encontró que la prevalencia del diagnóstico era de 197 por 100.000 mujeres y 41 por 100.000 hombres.

Curso típico y comorbilidades. El SDV/CI se diagnostica con mayor frecuencia en la cuarta década o después, aunque el diagnóstico puede retrasarse según el índice de sospecha de la enfermedad y los criterios utilizados para diagnosticarla.¹⁶ Por ejemplo, en estudios europeos, donde normalmente se utilizan criterios más estrictos para hacer el diagnóstico, la edad media es mayor de lo que es típico en los EE.UU. En el 18-36% de las mujeres se pueden identificar antecedentes de una infección urinaria reciente demostrada por cultivo, aunque los cultivos posteriores son negativos.^{17,18} Al comienzo, no es raro que las pacientes reporten un solo síntoma como disuria, frecuencia o dolor, con progresión subsiguiente a múltiples síntomas^{19,20}. No son infrecuentes las exacerbaciones de síntomas, durante las cuales los síntomas se intensifican repentinamente durante varias horas, días o semanas. Existe una alta

tasa de cirugía pélvica previa (especialmente histerectomía) y dolor en el elevador del ano en la mujeres con SDV/CI, lo que indica que el trauma u otros factores locales pueden contribuir a los síntomas.²¹ Sin embargo, es importante señalar que la alta incidencia de otros procedimientos, como la histerectomía o la laparoscopia, pueden ser el resultado de un diagnóstico errado y no necesariamente indica que el procedimiento quirúrgico en sí sea un factor que contribuya a los síntomas. También es común que el SDV/CI coexista con otras condiciones médicas inexplicables como fibromialgia, síndrome del intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, síndrome de Sjögren, dolores de cabeza crónicos y vulvodinia^{22,23}. Estas asociaciones indican que puede haber una desregulación sistémica en algunos pacientes. Finalmente, los pacientes con SDV/CI presentan con frecuencia trastornos de salud mental como depresión y ansiedad. Si bien estos síntomas pueden ser reactivos en algunos pacientes con SDV/CI, también hay alguna evidencia de que puede haber un mecanismo biológico común involucrado. Por ejemplo, a partir de estudios de conexión genética^{24,25} se ha sugerido un vínculo entre el SDV/CI y el trastorno de pánico.

Conceptualización del SDV/CI. No se sabe si el SDV/CI es un trastorno vesical primario o si los síntomas de la vejiga del SDV/CI son un fenómeno secundario consecuencia de otra causa. La concurrencia de datos de varias fuentes indica, sin embargo, que el SDV/CI se puede conceptualizar como un trastorno de dolor de vejiga que a menudo se asocia con sintomatología miccional y otros trastornos de dolor crónico sistémico. Específicamente, el SDV/CI puede ser un trastorno vesical que forma parte de un trastorno sistémico más generalizado, al menos en un subconjunto de pacientes. Clauw y col. (1997) hicieron las observaciones iniciales que indican esta conceptualización. Observó que entre los pacientes con dolor pélvico crónico tendían a coexistir otros trastornos de dolor crónico como la cistitis intersticial, el síndrome del intestino irritable, el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia.²⁶ Señaló que podría haber una patogenia y una fisiopatología centrales comunes en estos trastornos. Los datos de autoinforme recopilados por la Asociación de Cistitis Intersticial corroboraron los resultados de Clauw y mostraron una asociación entre el SDV/CI y otros trastornos de dolor crónico.²⁷ Aaron y Buchwald (2001) analizaron un estudio de control de gemelos y apoyaron los resultados previamente reportados por Clauw y colegas (1997).²⁸ Otros estudios epidemiológicos apoyan estos datos y proponen que si el paciente con cistitis intersticial es valorado adecuadamente durante la evaluación diagnóstica, muchos de estos síntomas somáticos también están presentes.

Teniendo en cuenta estos datos, se ha dado a entender que el SDV/CI es un miembro de una familia de trastornos de hipersensibilidad que afecta la vejiga y otros órganos somáticos/viscerales, y tiene muchos síntomas y fisiopatología superpuestos^{29,30}. Otra hipótesis es que el SDV/CI podría ser solo una parte del continuo del síndrome de vejiga hiperactiva (OAB) dolorosa frente a no dolorosa.^{31,32}

Desafío para el paciente y el médico: Efecto en el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida.

Los efectos del SDV/CI sobre el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida son generalizados e insidiosos, dañinos para la vida laboral, el bienestar psicológico, las relaciones personales y la salud en general.⁹ La calidad de vida es más pobre en los pacientes con SDV/CI que en los controles.^{9,33,34} Las tasas de depresión también son más altas.³³⁻³⁵ Además, los pacientes con SDV/CI tienen significativamente más dolor, disfunción del sueño, catastrofismo, depresión, ansiedad, estrés, dificultades de funcionamiento social y disfunción sexual que las mujeres que no tienen SDV/CI de la misma edad.^{36,37} El efecto del SDV/CI en la calidad de vida es tan grave como el de la artritis reumatoide y la enfermedad renal en etapa terminal.^{9,38} La calidad de vida relacionada con la salud en de mujeres con

SDV/CI es peor que la de las mujeres con endometriosis, vulvodinia o vejiga hiperactiva³⁹. Dado que el SDV/CI causa una morbilidad considerable a lo largo de la vida de un paciente y la pérdida del empleo durante los años más productivos de la vida laboral y familiar, no sorprende que sus efectos psicológicos y en la calidad de vida sean significativamente negativos.⁹

La disfunción sexual tiene un impacto especialmente importante en la calidad de vida de los pacientes con SDV/CI. En los pacientes con SDV/CI, la disfunción sexual es de moderada a grave⁴⁰ y ocurre en tasas altas en comparación con los controles.^{41,42} En las mujeres con SDV/CI refractaria al tratamiento, la función sexual disminuida es un factor de predicción primario de una calidad de vida mental deficiente⁴³. El dolor parece mediar la disfunción sexual y sus efectos asociados sobre la calidad de vida. Las mujeres adultas con SDV/CI reportan tasas de coito, deseo y frecuencia de orgasmos en su adolescencia que son similares a las reportadas por los controles, pero las tasas divergen en la edad adulta, cuando las pacientes con SDV/CI reportan significativamente más dolor y miedo al dolor durante el coito y más angustia sexual.⁴¹ El fuerte vínculo entre los síntomas del SDV/CI y el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida deja en claro la importancia fundamental de optimizar el tratamiento de los síntomas del SDV/CI. El tratamiento exitoso de la afección médica claramente aporta una mejoría al funcionamiento y la calidad de vida. La respuesta al tratamiento se asocia a una mejor calidad de vida en general.⁴⁴ Además, la respuesta al tratamiento se asocia a una mejor función sexual y sueño, con mejoras concomitantes de la calidad de vida.^{36,40}

Costo. Cuantificar la carga económica del SDV/CI en el sistema de salud estadounidense es difícil debido a la falta de un marcador objetivo para el diagnóstico, lo que genera incertidumbre con respecto a su verdadera prevalencia. Los costos directos asociados al SDV/CI se incurren en visitas al médico, medicamentos prescritos, procedimientos ambulatorios y hospitalización. Estos costos son mayores que los costos directos anuales promedio por persona de la diabetes mellitus, la depresión, la hipertensión y el asma.⁴⁵ También son más consistentes en las regiones geográficas de los Estados Unidos que otras afecciones urológicas.⁴⁶ Debido a la cronicidad de la afección, estos costos generalmente persisten durante años. Los costos indirectos del SDV/CI, incluido el tiempo de ausencia laboral y la pérdida de productividad mientras se trabaja, son particularmente significativos ya que la afección afecta principalmente a los adultos en edad de trabajar, y especialmente a las mujeres de 25 a 50 años. No se han medido los costos psicosociales, como las actividades sociales, educativas y relacionadas con la carrera no alcanzadas, y tampoco los de la angustia emocional, la depresión, el aislamiento social y la disminución de la calidad de vida, pero son casi con certeza sustanciales.

Los análisis de los datos extraídos de múltiples bases de datos de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, el Centro Nacional de Estadísticas de Salud, la Encuesta del Panel de Gastos Médicos, la Encuesta Nacional sobre el Examen de Salud y Nutrición, el Departamento de Asuntos de Veteranos, la Asociación Nacional de Hospitales Infantiles e Instituciones Relacionadas, entre otros, y de varios conjuntos de datos privados entre 1994 y 2000 revelaron un aumento del 29% de \$37 a \$66 millones entre las personas con un diagnóstico formal de SDV/CI. Así mismo, los costos anuales directos asociados a BPS aumentaron de \$481 millones a \$750 millones (montos estandarizados a valores de 1996-1998).⁴⁶ Entre 1992 y 2001, la tasa de visitas a los consultorios médicos se triplicó y la tasa de visitas a los hospitales como pacientes ambulatorios se duplicó.⁴⁶ Solo la tasa de visitas a cirugías ambulatorias disminuyó durante este período, lo que puede atribuirse a un cambio al diagnóstico basado en los síntomas en lugar de en la evaluación diagnóstica basada en procedimientos más tradicional.⁴⁶ Si bien se

crea que estos resultados reflejan un mayor conocimiento y diagnóstico del SDV/CI, los datos existentes revelan que más del 92% de las visitas al consultorio entre pacientes con diagnóstico de SDV/CI fueron a urólogos.⁴⁶ Por el contrario, las visitas atribuidas al SDV/CI se encuentran bajo una variedad de códigos menos específicos que incluyen frecuencia urinaria, otros síntomas específicos asociados a los órganos genitales femeninos u otros síntomas no especificados asociados a los órganos genitales femeninos.⁴⁶ Estos resultados indican que el diagnóstico erróneo y el infradiagnóstico siguen siendo comunes, especialmente en el ámbito de la atención primaria.

La carga económica del SDV/CI para el paciente particular es incluso mayor que el impacto en el sistema de salud en general. Los costos medios anuales de atención médica después de un diagnóstico de SDV/CI son de 2,0 a 2,4 veces más altos que los de los controles emparejados por edad.^{45,46} En un estudio de 239 mujeres diagnosticadas con cistitis intersticial y atendidas en un entorno de atención administrada se determinó un costo promedio de \$6614, incluyendo \$1572 por medicamentos recetados y \$3463 por servicios médicos ambulatorios.^{45,47} Además, la mujer a la que se le diagnostica SDV/CI incurrirá en un costo medio más alto que el paciente varón diagnosticado con la misma afección.⁴⁶ En un estudio transversal de 43 mujeres atendidas en un centro de urología para pacientes ambulatorios se observó que el costo directo anual asociado al diagnóstico de SDV/CI basado en las tarifas de Medicare fue de \$3631 por persona, mientras que los costos estimados basados en las tarifas fuera de Medicare fue casi el doble de esa cantidad.⁴⁷ Los costos individuales indirectos se estimaron mediante la consulta de salarios perdidos debido a síntomas en un período de tres meses. El diecinueve por ciento de los pacientes con SDV/CI reportó salarios perdidos, lo que resultó en un costo anual medio de 4216 dólares. La magnitud de estos costos indirectos fue mayor entre las mujeres con síntomas graves en comparación con aquellas con síntomas leves.⁴⁷ Aunque claramente sustanciales, estos costos adicionales no reflejan la carga económica asociada a las enfermedades concomitantes que ocurren comúnmente.⁴⁸

Presentación del paciente

Síntomas. El dolor (incluidas las sensaciones de presión y malestar) es el síntoma característico del SDV/CI. Los pacientes típicos de SDV/CI reportan no solo dolor suprapúbico (o presión, malestar) relacionado con el llenado de la vejiga, sino también dolor en toda la pelvis (en la uretra, vulva, vagina, recto) y en lugares extra genitales como la parte inferior del abdomen y la espalda.^{18,42,49} Warren y colegas (2006) observaron que al usar “dolor pélvico” como descriptor clave, el 100% de su población se ajusta a la definición de caso.⁵⁰ Es importante que el término “dolor” abarque una amplia gama de descriptores. Muchos pacientes usan otras palabras para describir los síntomas, especialmente “presión” y en realidad pueden negar el dolor^{49,51}. Finalmente, el dolor que empeoraba con alimentos o bebidas específicos y/o empeoraba con el llenado de la vejiga y/o mejoraba con la micción contribuía a una definición sensible de caso de SDV/CI.¹⁸

El paciente prototípico del SDV/CI también puede presentar una marcada urgencia y frecuencia urinarias, pero debido a que estos síntomas pueden indicar otros trastornos, no indican exclusivamente la presencia de SDV/CI. La frecuencia miccional es casi universal (92% de una población)⁴², pero no distingue al paciente con SDV/CI de otros trastornos de las vías urinarias bajas. El cambio en la frecuencia urinaria es valioso para evaluar la respuesta al tratamiento, pero es de poca ayuda en el diagnóstico. La urgencia urinaria también es extremadamente común (84% de la misma población),⁴² pero se considera que la urgencia es el síntoma característico de la vejiga hiperactiva y, por lo tanto, puede confundir el

diagnóstico. Sin embargo, puede haber diferencias cualitativas en la urgencia experimentada por los pacientes con SDV/CI en comparación con los pacientes con OAB; los pacientes con SDV/CI pueden experimentar una necesidad más constante de orinar en comparación con la definición clásica de ICS de “necesidad imperiosa de orinar que es difícil de posponer”.^{52,53} Normalmente, los pacientes con SDV/CI orinan para evitar o aliviar el dolor; los pacientes con OAB, sin embargo, orinan para evitar la incontinencia. Los síntomas de urgencia y frecuencia urinarias pueden preceder a los síntomas de dolor.²⁰ Se reportó que la mediana del tiempo hasta el desarrollo de un complejo de síntomas completo de frecuencia, urgencia y dolor fue de dos años en un estudio.²⁰

Presentación de pacientes varones con cistitis intersticial. Históricamente, el SDV/CI en hombres se ha considerado relativamente inusual, siendo la proporción de mujeres a hombres de 10:1.^{54,55} Sin embargo, algunas series clínicas no controladas en las últimas dos décadas han indicado que la incidencia del SDV/CI en hombres puede ser más alta que la observada anteriormente.^{8,56} El SDV/CI en hombres se diagnostica identificando el mismo complejo de síntomas con el que se hace el diagnóstico en las mujeres. Es decir, si el hombre cumple con los criterios establecidos por la definición de SDV/CI, se puede asumir que padece el trastorno. Los primeros síntomas clínicos pueden comenzar con disuria leve o urgencia urinaria. Los síntomas leves pueden progresar a una frecuencia miccional intensa, nicturia y dolor suprapúbico. La presencia o ausencia de glomerulaciones en la endoscopia puede considerarse información sustentatoria, pero es demasiado inespecífica para realizar el diagnóstico de la enfermedad en cualquier persona que no se ajuste al complejo de síntomas definido.

Los resultados clínicos reflejan los de la paciente con SDV/CI. En la exploración, la sensibilidad suprapúbica es común junto con la sensibilidad externa (perineal) y la sensibilidad/espasticidad interna (músculo elevador). La cistoscopia con distensión hidráulica de la vejiga en hombres con SDV/CI comúnmente demuestra glomerulaciones difusas.⁵⁶ Algunos datos indican que las úlceras de Hunner son más comunes en los varones con SDV/CI.⁵⁷

SDV/CI masculinos contra prostatitis crónica. La prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (PC/CDPC) o prostatitis tipo III del Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés)⁵⁸ se caracteriza por dolor en el perineo, la región suprapúbica, los testículos o la punta del pene.⁵⁹ El dolor a menudo se agrava al orinar o en la eyaculación. Los síntomas miccionales como la sensación de vaciado incompleto de la vejiga y la frecuencia urinaria también se reportan con frecuencia, pero el dolor es la principal característica definitoria de PC/CDPC. Es evidente que las características clínicas que definen la PC/CDPC son muy similares a las descritas previamente para SDV/CI. En general, el Panel cree que el diagnóstico de SDV/CI debe considerarse seriamente en hombres cuyo dolor se percibe como relacionado con la vejiga. Sin embargo, también está bastante claro que ciertos hombres tienen síntomas que cumplen con los criterios para ambas afecciones (SDV/CI y PC/CDPC). En tales casos, el método de tratamiento puede incluir los tratamientos para SDV/CI establecidos, así como otros tratamientos que son más específicos para PC/CDPC. Es interesante notar que algunos estudios de pacientes con PC/CDPC tienen altas tasas de glomerulación de la vejiga bajo anestesia.⁶⁰ Además, las estrategias empíricas para el SDV/CI en esos pacientes con PC/CDPC han demostrado una mejoría clínica sintomática.^{57,60,61}

Diagnóstico

Método de diagnóstico. El diagnóstico del SDV/CI puede ser un desafío. Los pacientes presentan un

amplio espectro de síntomas, de resultados de la exploración física y de respuestas a las pruebas clínicas. Esta complejidad ocasiona importantes errores de diagnóstico, infradiagnóstico y retraso en el diagnóstico.⁶² Se identificó que la literatura es insuficiente como base de datos para el diagnóstico del SDV/CI en la práctica clínica. La falta de datos no es sorprendente dadas las muchas definiciones del trastorno empleadas y el enfoque de la mayoría de los ensayos en los criterios de diagnóstico del NIDDK (téngase en cuenta que los criterios de diagnóstico del NIDDK no son apropiados para usarlos fuera de los ensayos clínicos).^{63,64} Por esta razón, la siguiente sección titulada *Diagnóstico* se basa en Principios clínicos o en la Opinión de expertos y se logró el consenso mediante una técnica Delphi modificada cuando surgieron diferencias de opinión. El propósito de esta sección es ofrecer a los médicos y pacientes un marco para determinar si el diagnóstico de SDV/CI es apropiado; no pretende reemplazar el criterio y la experiencia del médico individual frente a un paciente en particular.

RECOMENDACIONES

Recomendación 1.

La evaluación básica debe comprender una historia clínica cuidadosa, exploración física y un examen de laboratorio para documentar los síntomas y signos que caracterizan el SDV/CI y excluir otros trastornos que podrían ser la causa de los síntomas del paciente. *Principio clínico*

Discusión. El diagnóstico clínico del SDV/CI requiere una historia cuidadosa, exploración física y un examen de laboratorio para documentar los síntomas básicos que caracterizan el trastorno y excluir infecciones y otros trastornos (véase la Figura 1: Algoritmo de diagnóstico y tratamiento).⁶⁵⁻⁶⁸ La historia clínica debe incluir preguntas sobre la duración de los síntomas. La cistitis intersticial es un trastorno crónico y los síntomas deben estar presentes durante al menos seis semanas con urocultivos negativos que documenten la infección. Se debe documentar el número de micciones por día, la sensación de necesidad constante de orinar y la ubicación, el carácter y la gravedad del dolor, la presión o el malestar. También deben tenerse en cuenta la dispareunia, la disuria, el dolor eyaculatorio en los hombres y la relación del dolor con la menstruación en las mujeres. La exploración física debe incluir un examen abdominal y pélvico que note masas, dolor a la palpación y presencia de hernias. El examen pélvico debe incluir la palpación de los genitales externos, la base de la vejiga en las mujeres y la uretra en ambos sexos, centrándose en las áreas sensibles. Los músculos del piso pélvico en ambos sexos deben palparse en busca de lugares de sensibilidad y puntos gatillo. Debe documentarse el soporte pélvico de la vejiga, la uretra, la vagina y el recto. Es importante una evaluación enfocada en descartar vaginitis, uretritis, próstata sensible, divertículo uretral u otra fuente potencial de dolor o infección. Para una discusión más detallada, consúltese Weiss 2001.⁶⁹ Un ensayo de tratamiento con antibióticos es lo apropiado cuando se sospecha una infección; si los síntomas desaparecen, se podría considerar un curso de supresión de antibióticos para permitir la recuperación completa. En todos los pacientes se debe realizar un breve examen neurológico para descartar un problema neurológico oculto y una evaluación del vaciado incompleto de la vejiga para descartar la retención oculta.

El examen de laboratorio básico incluye un análisis de orina y un urocultivo. Si el paciente reporta antecedentes de tabaquismo y/o presenta microhematuria no evaluada, entonces se puede considerar la citología dado el alto riesgo de cáncer de vejiga en los fumadores. El urocultivo puede estar indicado incluso en pacientes con un análisis de orina negativo para detectar niveles más bajos de bacterias que son

clínicamente significativas pero que no se pueden identificar fácilmente con una tira reactiva o en un examen microscópico.

Recomendación 2.

Deben obtenerse los síntomas de micción y los niveles de dolor iniciales para medir los efectos posteriores del tratamiento. *Principio clínico*

Discusión. Es importante establecer valores de referencia para evaluar las respuestas posteriores al tratamiento. Las frecuencias miccionales muy bajas o los volúmenes miccionales elevados serán indicio de hacer una búsqueda diligente de un diagnóstico alternativo. Se debe usar un diario de micción de al menos un día para establecer la presencia de un patrón de frecuencia de micción de bajo volumen que es característico del SDV/CI.⁷⁰ Estos valores se pueden usar para determinar si se ha producido una respuesta clínicamente significativa al tratamiento. De manera similar, los instrumentos de autoinforme como el cuestionario de Síntomas y Problemas de O'Leary-Sant y el cuestionario de Dolor Pélvico y Urgencia/ Frecuencia (PUF) se pueden utilizar para establecer los datos de referencia del perfil estandarizado de síntomas para la evaluación posterior de la respuesta al tratamiento.²⁹ Sin embargo, estos instrumentos de autoinforme solo son útiles para establecer valores iniciales de síntomas; no son herramientas válidas para establecer un diagnóstico.

El componente de dolor aislado también debe evaluarse en pacientes que reportan dolor u otros descriptores de malestar como la presión. El objetivo de esta evaluación es recopilar información sobre la(s) ubicación (es) del dolor/malestar, la intensidad y las características, e identificar los factores que exacerbaban o alivian el dolor o el malestar. Existen varias formas de evaluar el dolor y el malestar. Los índices de los síntomas y del problema de cistitis intersticial ICSI/ICPI de O'Leary-Sant son útiles para recopilar información completa sobre los síntomas, incluidos otros síntomas aparte de los de dolor o malestar.⁷¹ La escala visual analógica (EVA) estilo Likert de 1 a 10 es un instrumento simple y fácil de administrar que puede captar la intensidad del dolor. Los mapas corporales del dolor se pueden utilizar con pacientes cuya presentación indica un síndrome de dolor más global. Se debe preguntar a los pacientes con respecto a las características del dolor (p. ej., ardor, punzadas) o se puede ofrecer una lista de verificación de adjetivos para el dolor (p. ej., Cuestionario de Dolor de McGill - Forma corta).⁷² También se debe preguntar a los pacientes sobre los factores que se sabe que empeoran o mejoran el dolor o el malestar.

Esta información es un componente importante para establecer el diagnóstico de SDV/CI, proporciona los datos iniciales contra los cuales se pueden evaluar los tratamientos y se utiliza para determinar el nivel apropiado de ingreso al algoritmo de tratamiento. Muchos pacientes presentan síntomas de dolor que indican compromiso de múltiples sistemas orgánicos. En tales casos, se debe considerar un equipo multidisciplinario de gastroenterología, neurología, reumatología, ginecología, especialistas en clínicas del dolor y otras disciplinas. Los trastornos como la cistitis bacteriana, los cálculos urinarios, la vaginitis y problemas menos comunes como el carcinoma in situ de la vejiga y la prostatitis bacteriana crónica tienen una superposición significativa de síntomas y deben excluirse o identificarse y tratarse de manera sistemática de la manera adecuada. El papel de otras pruebas puede sustentar el diagnóstico, pero tienen poca especificidad para el SDV/CI.⁷³ Los médicos deben sopesar cuidadosamente los riesgos y las cargas potenciales de las pruebas particulares frente al beneficio potencial para los pacientes. Por ejemplo, la

evaluación urodinámica puede identificar la obstrucción de la salida de la vejiga o la hiperactividad del detrusor. La observación de urgencia sensorial a volúmenes vesicales bajos con o sin hiperactividad del detrusor no es específico del SDV/CI.

En general, se deben realizar pruebas adicionales solo si los resultados alteran el método de tratamiento. Como se describe en la Recomendación 1, un objetivo clave de la evaluación es identificar y excluir otros trastornos que puedan estar causando síntomas. A diferencia de la cistoscopia, la urodinámica y las imágenes radiológicas, la prueba de sensibilidad al potasio (PST) no permite identificar otros trastornos. De hecho, es consistentemente positiva en algunos trastornos alternativos, incluida la cistitis bacteriana y la cistitis por radiación.⁷⁴ Si un paciente tiene los síntomas típicos del SDV/CI (p. ej., micción frecuente impulsada por dolor que aumenta con el llenado de la vejiga y mejora después de la micción), entonces el médico comenzará el tratamiento después de excluir trastornos alternativos. Los resultados de la PST no cambian esta decisión. La prueba positiva es consistente con el plan clínico existente. La prueba negativa no cambiará el plan clínico, porque el 26% de los pacientes que cumplieron con los criterios estrictos del NIDDK para SDV/CI tuvieron una prueba negativa.⁷⁴ Otra función que se puede atribuir a la PST es identificar el subconjunto de pacientes que tienen disfunción urotelial.⁷⁴ Por lo tanto, en teoría, la PST podría ayudar a identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de responder a los tratamientos de restauración del urotelio. Sin embargo, los datos hasta la fecha revelan un valor predictivo mínimo. Los resultados de la PST no predijeron al menos un 50% de mejoría con pentosanpolisulfato⁷⁴ ni con el tratamiento combinado de heparinoides y antidepresivos tricíclicos.⁷⁵ Los resultados de la PST tampoco predijeron el éxito en un ensayo aleatorizado de PPS frente ciclosporina A.⁷⁶ Los resultados de una PST modificada predijeron la respuesta al tratamiento con ácido hialurónico intravesical en un estudio⁷⁷, pero este tratamiento no se usa en los EE.UU. y los datos no publicados de dos grandes ensayos controlados aleatorizados multicéntricos no demostraron su eficacia. Además, la PST es dolorosa y se corre el riesgo de desencadenar una exacerbación severa de los síntomas. En vista de la escasez de beneficios, el Panel acordó que la relación riesgo- beneficio era demasiado alta para el uso clínico de rutina.

Recomendación 3.

Se debe considerar la cistoscopia y/o la urodinámica cuando el diagnóstico sea dudoso; estas pruebas no son necesarias para realizar el diagnóstico en presentaciones simples. *Opinión de expertos*

Discusión. La cistoscopia y las pruebas urodinámicas son apropiadas como parte del método de diagnóstico cuando los resultados de la evaluación básica están en duda sobre el diagnóstico de SDV/CI, o cuando se necesita información que se obtendría para guiar el tratamiento. El valor de la cistoscopia radica en excluir las condiciones que pueden simular SDV/CI e identificar la lesión de Hunner. La identificación de entidades como el cáncer de vejiga, cálculos vesicales, divertículos uretrales y cuerpos extraños intravesicales se logra de manera más uniforme con la cistoscopia. Por tanto, la sospecha de estas entidades es una indicación para el uso diagnóstico de la cistoscopia.

Sin embargo, no existen resultados cistoscópicos acordados para el diagnóstico de SDV/CI. El único resultado cistoscópico consistente que conduce al diagnóstico de SDV/CI es el de una o varias lesiones o ulceraciones de apariencia inflamatoria, como las describió inicialmente Hunner (1918).⁷⁸ Estas lesiones pueden identificarse en una fase aguda (como una lesión inflamada, friable, área denudada) o una fase

más crónica (área blanqueada, sin sangrado).⁷⁹ Las glomerulaciones (hemorragias petequiales puntuales) pueden detectarse en la cistoscopia y pueden ser consistentes con SDV/CI, pero estas lesiones se ven comúnmente en otras condiciones que pueden coexistir o ser mal diagnosticadas como SDV/CI, como dolor pélvico crónico indiferenciado o endometriosis.^{80,81} Las glomerulaciones también pueden estar presentes en pacientes asintomáticos sometidos a cistoscopia por otras afecciones.⁸² La biopsia de vejiga puede estar indicada para excluir otras patologías si hay una lesión de naturaleza incierta, pero no forma parte del proceso de diagnóstico de rutina y presenta un riesgo de perforación.

Cuando la cistoscopia se realiza con hidrodistensión bajo anestesia, la interpretación de los resultados relevantes para el diagnóstico del SDV/CI se vuelve aún más complicada. Los métodos de hidrodistensión varían ampliamente. La duración, la presión y el número de episodios de hidrodistensión por sesión varían mucho en la práctica clínica en el análisis de encuestas.⁸³ Dados los diferentes métodos, el hallazgo de glomerulaciones en la hidrodistensión (menos de 80 cm H₂O, menos de 5 minutos) es variable y no es consistente con la presentación clínica.^{84,85} Por las mismas razones, la ausencia de glomerulaciones puede conducir a una evaluación falsa negativa de pacientes que presentan resultados clínicos consistentes con SDV/CI.⁸⁶ Además, pueden observarse glomerulaciones en pacientes que se han sometido a radioterapia, en presencia de carcinoma de vejiga activo, asociado a la exposición a fármacos quimioterapéuticos o tóxicos, y en pacientes con vejigas desfuncionalizadas y en pacientes sin síntomas urológicos. Por lo tanto, la hidrodistensión no es necesaria para el uso clínico de rutina para establecer un diagnóstico de SDV/CI. El examen cistoscópico puede estar indicado si existen otras fuentes de síntomas que no están claras. Si se realiza hidrodistensión para determinar si las lesiones de Hunner están presentes o como tratamiento, entonces se debe especificar la técnica y determinar la capacidad de la vejiga. Para el médico y el paciente resulta útil comprender cuándo la capacidad de la vejiga está severamente reducida (capacidad baja debido a la fibrosis).⁸⁷ Existen pruebas de que las lesiones de Hunner son más comunes en pacientes con SDV/CI de más de 50 años.⁸⁸ Cuando las respuestas a los tratamientos de primera y segunda línea son inadecuados para lograr una calidad de vida aceptable, es conveniente proceder a la cistoscopia para valorar la presencia de lesiones de Hunner y descartar otras posibles patologías que puedan estar provocando síntomas.

Al igual que en la cistoscopia, no existen criterios diagnósticos urodinámicos acordados para el SDV/CI. Puede haber malestar significativo asociado a la metodología de prueba y los resultados en pacientes con SDV/CI son inconsistentes. Las sensaciones de la vejiga reportadas durante el llenado cistométrico de la vejiga pueden ser normales o marcadamente anormales, posiblemente debido a la naturaleza subjetiva de la función sensorial de la vejiga.⁸⁹ El dolor con el llenado (hipersensibilidad) es compatible con SDV/CI. La mayoría de los pacientes presentarán una presión de llenado y una acomodación normales. La hiperactividad del detrusor (DO) se observa en aproximadamente el 12-20% de los pacientes con SDV/CI.⁸⁹ En estos casos, puede ser difícil determinar si el diagnóstico es DO solo o SDV/CI en combinación con DO. Los pacientes con DO solo pueden reportar malestar durante el llenado cistométrico de la vejiga y pueden no responder a los fármacos antimuscarínicos. Sin embargo, si el paciente también cumple con los criterios de definición clínica para SDV/CI, entonces es razonable diagnosticar ambas afecciones. La disfunción de los músculos del piso pélvico puede manifestarse como una presión uretral en reposo elevada, obstrucción funcional de la salida de la vejiga debido a una relajación deficiente del esfínter asociada a disfunción de los músculos del piso pélvico inducida por dolor y una contractilidad deficiente debido a la inhibición de la vejiga por los músculos del piso pélvico que no se relajan⁹⁰. Por lo tanto, la evaluación urodinámica puede dar información sobre la disfunción

miccional concomitante. Las indicaciones específicas de que la evaluación urodinámica puede ser útil incluyen sospecha de obstrucción de la salida en cualquier sexo, posibilidad de contractilidad deficiente del detrusor y otras afecciones que podrían explicar por qué los pacientes son inicialmente refractarios al tratamiento de primera línea. Sin embargo, en general, la urodinámica no se recomienda para uso clínico de rutina para establecer un diagnóstico de SDV/CI.

Recomendaciones para el tratamiento

Aspectos a considerar. La literatura publicada sobre el curso típico del SDV/CI es contradictoria. Algunos estudios indican que el SDV/CI es una afección crónica con un curso creciente y decreciente con, en promedio, poca mejoría con el tiempo, mientras que otros estudios indican que la mayoría de los pacientes parecen mejorar con el tiempo.⁹¹⁻⁹³ La información contradictoria no es sorprendente dado que los estudios se han realizado en diferentes poblaciones de pacientes y han tenido diferentes propósitos (por ejemplo, documentar el curso de la enfermedad en comparación con tratar la enfermedad en el contexto de un ensayo controlado). Sin embargo, está claro que los conocimientos de la fisiopatología del SDV/CI son limitados y que la mayoría de los tratamientos están dirigidos al control de los síntomas. Además, los estudios sobre el tratamiento indican que ningún tratamiento único funciona bien con el tiempo para la mayoría de los pacientes. Hasta que se identifiquen tratamientos definitivamente más efectivos, el método de tratamiento debe adaptarse a los síntomas específicos de cada paciente para optimizar su calidad de vida. Para tratar de manera óptima a los pacientes con una presentación más compleja y/o cuando los métodos estándares de tratamiento son ineficaces, los urólogos pueden necesitar asociarse con otros médicos, como los médicos de atención primaria, enfermeras, dietistas titulados, fisioterapeutas, especialistas en dolor, gastroenterólogos y/o ginecólogos.

Tratamiento General. La información que se presenta en *Tratamiento General* del SDV/CI en esta sección se basa en los Principios clínicos o la Opinión de expertos con el consenso logrado mediante una técnica Delphi modificada. Esta sección se ofrece para darles a los médicos y pacientes un marco y una estrategia para determinar los métodos de tratamiento óptimos (véase la Figura 1); no pretende reemplazar el criterio y la experiencia del médico individual frente a un paciente en particular. El marco para el tratamiento general incluye lo siguiente:

Recomendación 4.

Las estrategias de tratamiento deben continuar utilizando los tratamientos más conservadores primero, y emplear tratamientos menos conservadores si el control de los síntomas es inadecuado para tener una calidad de vida aceptable; debido a su irreversibilidad, los tratamientos quirúrgicos (aparte de la fulguración de las lesiones de Hunner) son apropiados solo después de que se hayan agotado otras alternativas de tratamiento, o en cualquier momento en el raro caso en que se haya confirmado una vejiga fibrótica pequeña en etapa terminal y la calidad de vida del paciente indique una relación riesgo-beneficio positiva para someterse a una cirugía mayor. *Principio clínico*

Discusión. Los tratamientos disponibles para SDV/CI varían considerablemente en: invasividad; la probabilidad, duración, gravedad y reversibilidad de los EA; y la reversibilidad del tratamiento en sí. Las estrategias de tratamiento deben pasar de tratamientos conservadores a tratamientos menos conservadores. Consúltense la sección de Tratamiento para obtener información detallada sobre este principio.

Recomendación 5.

El tipo y el nivel de tratamiento inicial dependerán de la gravedad de los síntomas, el criterio del médico y las preferencias del paciente; los puntos de entrada apropiados a la parte de tratamiento del algoritmo dependen de estos factores. Es importante asesorar a los pacientes con respecto a las expectativas razonables sobre los resultados del tratamiento. *Principio clínico*

Discusión. El tratamiento efectivo de los pacientes con SDV/CI requiere adaptar los tratamientos al tipo de síntoma y la gravedad, así como garantizar que los pacientes tengan expectativas razonables sobre los beneficios del tratamiento. Consúltense la sección de Tratamiento y la sección de Educación del paciente (Recomendación 10) para obtener más información sobre estos temas.

Recomendación 6.

Se pueden considerar múltiples tratamientos simultáneos si es en el mejor interés del paciente; la evaluación inicial de los síntomas y la reevaluación regular del nivel de los síntomas son esenciales para documentar la eficacia de los tratamientos únicos y combinados. *Principio clínico*

Discusión. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de tratamientos concurrentes o pueden requerir el uso de tratamientos concurrentes para optimizar su calidad de vida. Documentar el progreso del tratamiento logrado con métodos de tratamiento único y múltiple es fundamental para garantizar que se suspendan los tratamientos ineficaces (véase la discusión en la Recomendación 7) y solo se continúen los tratamientos efectivos (individualmente y/o en combinación). Consúltense la sección Tratamiento para obtener detalles sobre los tratamientos disponibles.

Recomendación 7.

Los tratamientos ineficaces deben interrumpirse una vez transcurrido un intervalo clínicamente significativo. *Principio clínico*

Discusión. Las alternativas de tratamiento del SDV/CI se caracterizan por el hecho de que la mayoría de los tratamientos pueden beneficiar a un subconjunto de pacientes que no es identificable antes del tratamiento, pero que ningún tratamiento beneficia de manera confiable a la mayoría o a todos los pacientes. Por lo tanto, no es raro que un paciente en particular experimente una falta de beneficio de un tratamiento en particular. Por esta razón, si se ha realizado un ensayo clínicamente significativo de una tratamiento sin eficacia, entonces el tratamiento debe suspenderse y se deben considerar otras alternativas terapéuticas. Véase la sección de Tratamiento para obtener más detalles.

Recomendación 8.

Se debe evaluar continuamente la efectividad del manejo del dolor debido a su importancia para la calidad de vida. Si el manejo del dolor es inadecuado, entonces se debe considerar un enfoque multidisciplinario y se debe derivar al paciente de la manera debida. *Principio clínico*

Discusión. Debido a que se desconoce la fisiopatología subyacente del SDV/CI, los objetivos del tratamiento son controlar los síntomas y optimizar la calidad de vida. El manejo efectivo del dolor es un componente importante de la calidad de vida y, particularmente en las presentaciones complejas de los pacientes, puede requerir un enfoque multidisciplinario. Véase la Recomendación 14 sobre el manejo del dolor para obtener más información sobre el manejo del dolor.

Recomendación 9.

Se debe reconsiderar el diagnóstico del SDV/CI si no se produce una mejoría después de múltiples métodos de tratamiento. *Principio clínico*

Discusión. Si se han realizado ensayos clínicamente significativos de múltiples tratamientos sin eficacia, entonces el médico debe revisar el diagnóstico de SDV/CI y considerar si puede haber un trastorno no identificado que esté produciendo síntomas. Esta consideración puede requerir hacer más estudios de diagnóstico y/o referir al paciente a los especialistas indicados.

Niveles de tratamiento del SDV/CI. El Panel evaluó los datos disponibles sobre cada tratamiento para determinar si una intervención específica demostró suficiente eficacia para ser incluida como una alternativa de tratamiento. Se examinaron los tipos de estudios disponibles (ensayos aleatorizados, estudios observacionales), la calidad de los estudios individuales, la coherencia de los resultados entre los estudios y la generalización de las muestras, los entornos y las intervenciones, y se determinó la fuerza probatoria general. La calidad de los estudios individuales es conceptualmente distinta de la categorización de la fuerza probatoria general. Por ejemplo, los estudios individuales pueden ser de alta calidad, pero si sus resultados son contradictorios o las muestras no se generalizan bien a la población de pacientes considerada en la guía, entonces se puede perder fuerza probatoria.

Se consideró el equilibrio entre beneficios y riesgos/cargas (es decir, EA). El Panel conceptualizó los riesgos/cargas en términos de cuán invasivo es el tratamiento, la duración y gravedad de los EA potenciales y la reversibilidad de los EA potenciales. Con respecto a la naturaleza invasiva del tratamiento, los tratamientos orales se consideraron menos invasivos que los tratamientos intravesicales y los tratamientos intravesicales se consideraron menos invasivos que los tratamientos quirúrgicos. Con respecto a la duración de los efectos adversos, algunos EA disminuyen con el tiempo y/o desaparecen fácilmente al cesar el tratamiento (p. ej., los efectos secundarios de la medicación). Sin embargo, algunos EA pueden persistir durante períodos prolongados después de retirar el tratamiento (p. ej., la necesidad de autocateterismo intermitente en algunos pacientes varios meses después del tratamiento intradetrusor con BTX-A). Con respecto a la gravedad de los efectos adversos, los EA potenciales varían en la medida en que pueden comprometer la calidad de vida. Por ejemplo, los efectos secundarios de los medicamentos pueden ser leves (p. ej., el polisulfato de pentosán) o lo suficientemente graves como para constituir el motivo principal de la retirada del estudio (p. ej., la amitriptilina). Además, algunos procedimientos y sustancias tienen el potencial de producir reacciones adversas raras, pero potencialmente mortales (p. ej., sepsis con la administración intravesical de BCG). Los EA también varían en su reversibilidad. La mayoría de los efectos secundarios de los medicamentos cesan al suspender la sustancia y son completamente reversibles. Los tratamientos quirúrgicos, sin embargo, son irreversibles.

Las alternativas de tratamiento se categorizaron luego como principios clínicos, opinión de expertos o

recomendaciones basadas en datos científicos y se dividieron en grupos de primera, segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta líneas. Esta jerarquía se derivó al equilibrar los posibles beneficios para el paciente con la naturaleza invasiva del tratamiento, la duración y la gravedad de los EA potenciales y la reversibilidad de los EA potenciales. Téngase en cuenta que la jerarquía no se estableció sobre la base de la fuerza probatoria. Por ejemplo, los tratamientos de primera línea (compuestos por Principios clínicos), a juicio del Panel, no presentan esencialmente ningún riesgo para los pacientes y deben ofrecerse a todos los pacientes. Los tratamientos de segunda línea varían en cuanto a su fuerza probatoria, pero tienen en común que parecen beneficiar al menos a un subconjunto de pacientes, son los menos riesgosos para los pacientes en términos de invasividad, y duración y gravedad de los efectos adversos, y se pueden revertir fácilmente. Respecto de los tratamientos que contaban con una base de datos suficiente, para determinar el tipo de directriz (Estándar, Recomendación u Opción) se utilizaron criterios relativos a la fuerza probatoria y el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas.

A continuación se presenta cada conjunto de tratamientos. La mayoría de los tratamientos se designan como Opciones con la excepción de la fulguración de las lesiones de Hunner (este tratamiento se designa como Recomendación). En la mayoría de los casos, la designación de Opción refleja el criterio del Panel de que existía incertidumbre sobre el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas de un tratamiento en particular. Una fuente de incertidumbre fue la observación del Panel de que la mayoría de los tratamientos pueden beneficiar a un subconjunto de pacientes que no es fácilmente identificable antes del tratamiento y que ningún tratamiento beneficia de manera confiable a la mayoría o a todos los pacientes. Por lo tanto, en promedio y para un paciente en particular, existe incertidumbre respecto de la mayoría de los tratamientos en relación con el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas. La incertidumbre también está presente cuando los estudios disponibles parecen demostrar eficacia, pero el número total de pacientes expuestos a un tratamiento en particular es pequeño (p. ej., los estudios de cimetidina). En esta circunstancia, el Panel consideró que el pequeño tamaño de la muestra constituía una fuente adicional de incertidumbre. De un tratamiento designado como Opción (polisulfato de pentosán oral), se encontraron varios ensayos aleatorizados. En este caso, los datos disponibles condujeron a la opinión de que existía una certeza relativa de que el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas era aproximadamente igual porque los ensayos eran contradictorios; de modo que ese tratamiento se designa más apropiadamente como una Opción.

Dada la falta de comprensión con respecto a los factores causales fisiopatológicos del SDV/CI y la consecuencia de que los objetivos del tratamiento son controlar los síntomas para optimizar la calidad de vida, el Panel consideró que el curso más apropiado era mantener los tratamientos como opciones clínicas siempre que se demostrara cierta eficacia en algunos pacientes y el riesgo de daños graves fuera bajo. Por el contrario, la fulguración de las lesiones de Hunner se designó como Recomendación (basada en fuerza probatoria Grado C) porque existía poca o ninguna incertidumbre con respecto al hecho de que los beneficios (efectos del tratamiento grandes y sostenidos) superaran claramente los riesgos/cargas.

Tratamientos de primera línea: Los métodos de tratamiento de primera línea que se presentan a continuación se basan en Principios clínicos. No se dispuso de suficiente bibliografía para fundamentar una versión basada en datos científicos. El Panel cree que a todos los pacientes se deben ofrecer estos tratamientos. Al igual que con otras secciones de la Guía, esta información se presenta como un marco que se propone para el enfoque clínico; no pretende reemplazar los criterios de los médicos individuales y los pacientes con respecto a los componentes óptimos del tratamiento.

Recomendación 10.

Se debe educar a los pacientes sobre la función normal de la vejiga, qué se sabe y qué no sobre el SDV/CI, los beneficios frente a los riesgos/cargas de las alternativas de tratamiento disponibles, el hecho de que ningún tratamiento único ha resultado efectivo para la mayoría de los pacientes, y el hecho de que el control aceptable de los síntomas puede requerir ensayar múltiples opciones terapéuticas (incluido el tratamiento combinado) antes de lograrlo. *Principio clínico*

Discusión. El método de tratamiento de primera línea debe incluir la educación del paciente en cuanto a la función normal de la vejiga y qué se sabe y qué no sobre el SDV/CI y el hecho de que normalmente es un trastorno crónico que requiere un tratamiento continuo y dinámico. Los pacientes también deben ser informados sobre las alternativas de tratamiento disponibles, el hecho de que ningún tratamiento único ha demostrado ser efectivo para la mayoría de los pacientes, y se puede lograr un control adecuado de los síntomas, pero se puede requerir ensayar múltiples opciones terapéuticas para identificar el tratamiento que es eficaz para ese paciente. Se debe advertir a los pacientes que identificar un tratamiento de alivio del dolor eficaz puede requerir varios ensayos de diferentes medicamentos para identificar los que producen efectos óptimos para ese paciente en particular. Además, se debe informar a los pacientes que, dada la naturaleza crónica del SDV/CI, su curso típico implica exacerbaciones y remisiones de los síntomas.

Recomendación 11.

Las prácticas de cuidado personal y las modificaciones del comportamiento que pueden mejorar los síntomas deben discutirse e implementarse según sea posible. *Principio clínico*

Discusión. La experiencia clínica y cierta literatura limitada indican que la modificación de ciertos comportamientos puede mejorar los síntomas en algunos pacientes con SDV/CI.⁹⁴ Resulta apropiado recomendar a los pacientes que tomen conciencia y eviten comportamientos específicos que, al ser reproducibles en un paciente en particular, empeoran los síntomas; así pueden adquirir cierta sensación de control en el proceso de una enfermedad que puede ser una experiencia penosa y devastadora. Entre las estrategias de modificación del comportamiento se encuentran: alterar la concentración y/o el volumen de orina, ya sea por restricción de líquidos o hidratación adicional; aplicar calor o frío local sobre la vejiga o el perineo; evitar ciertos alimentos que se sabe que son irritantes comunes de la vejiga en los pacientes con SDV/CI, como el café o los productos cítricos; usar una dieta de eliminación para determinar qué alimentos o líquidos pueden contribuir a los síntomas; los productos de venta libre (p. ej., neutracéuticos, glicerofosfatos de calcio, piridinio); las técnicas que se aplican a puntos gatillo y áreas de hipersensibilidad (p. ej., aplicación de calor o frío); las estrategias para manejar las exacerbaciones del SDV/CI (p. ej., meditación, imágenes); la relajación de los músculos del piso pélvico; y el entrenamiento de la vejiga con supresión de la urgencia.⁹⁵⁻⁹⁸ Entre las demás conductas o condiciones controlables que en algunos pacientes pueden empeorar los síntomas se encuentran ciertos tipos de ejercicio (p. ej., ejercicios de los músculos del piso pélvico. Véase más adelante Fisioterapia), las relaciones sexuales, el uso de ropa ajustada y la presencia de estreñimiento.

El Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales patrocinó un ensayo multicéntrico que se centró en pacientes con SDV/CI sin tratamiento previo. Todos los pacientes se sometieron a un

programa estandarizado de educación y modificación del comportamiento (EBMP). El programa comprendió enseñar a entender mejor la vejiga y la micción, técnicas para controlar el estrés y los síntomas del dolor, el manejo de la ingesta de líquidos, el entrenamiento de la vejiga y la supresión de la urgencia, así como a evitar alimentos y bebidas "desencadenantes de síntomas". El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes (n = 136) asignados al grupo de EBMP con placebo mejoraron marcada o moderadamente en la Evaluación de Respuesta Global, lo cual indica que las prácticas de cuidado personal y la modificación del comportamiento, incluso sin el fármaco activo, tienen beneficios significativos.⁹⁶

Recomendación 12.

Se debe alentar a los pacientes a implementar prácticas de manejo del estrés para mejorar las técnicas de afrontamiento y manejar las exacerbaciones de los síntomas inducidas por el estrés.

Principio clínico

Discusión. El estrés psicológico se asocia a una mayor sensibilidad al dolor en general.^{99,100} En estudios de laboratorio, el estrés aumenta los síntomas del SDV/CI.¹⁰¹ El afrontamiento eficaz de las experiencias traumáticas familiares, laborales o pasadas es un componente importante del manejo de los síntomas. Las recomendaciones sobre estrategias de afrontamiento específicas están más allá del alcance de esta Guía. Sin embargo, los médicos y los pacientes deben ser conscientes de los factores estresantes que desencadenan la exacerbación de los síntomas, y se debe alentar y ayudar a los pacientes a buscar el apoyo adecuado de psicólogos o consejeros en manejo del estrés para resolver estos problemas.

También se recomienda a los médicos incluir la asistencia multidisciplinaria, según corresponda, para manejar tantos factores -como sea posible- que parecen precipitar o exacerbar los síntomas de cada paciente en particular. Estos factores son, entre otros, el síndrome del intestino irritable (IBS), la endometriosis, vaginitis/ vestibulitis recurrente, las exacerbaciones intensas predecibles que ocurren con la fase del ciclo menstrual, los ataques de pánico, la depresión, etc.

Tratamientos de segunda línea:

Recomendación 13.

Si se dispone de médicos debidamente entrenados, se deben ofrecer técnicas adecuadas de fisioterapia manual (p. ej., maniobras que resuelven los puntos gatillo musculares pélvicos, abdominales y/o de la cadera, alargan contracturas musculares y libera cicatrices dolorosas y otras restricciones del tejido conectivo) a los pacientes que presentan dolor a la palpación del piso pélvico. Deben evitarse los ejercicios de fortalecimiento del piso pélvico (p. ej., Ejercicios de Kegel).

Estándar

Discusión. (Fuerza probatoria - Grado A) Muchos pacientes con SDV/CI presentan sensibilidad y/o bandas de la musculatura del piso pélvico, junto con otras anomalías de los tejidos blandos.^{21,69} No se sabe si esas anomalías musculares suelen ser generadores primarios de dolor (dan lugar a dolor vesical secundario asociado) o son fenómenos secundarios provocados por el dolor vesical primario del SDV/CI. Cualquiera que sea su etiología, cuando están presentes estas anomalías de los tejidos blandos, la experiencia clínica y cierta literatura limitada, pero de alta calidad, indican que la fisioterapia manual

puede aliviar los síntomas.¹⁰²⁻¹⁰⁷ Específicamente, Fitzgerald y col. (2012) reportaron los resultados de un ECA en que se evaluaron diez sesiones de 60 minutos durante 12 semanas de fisioterapia miofascial (MPT) en comparación con el masaje terapéutico global (GTM) en pacientes con SDV/CI. A los 3 meses, el 59% del grupo MPT reportó una mejoría moderada o marcada en comparación con el 26% del grupo GTM, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Las mejorías del dolor, la urgencia, la frecuencia y las puntuaciones del ICSI, ICPI y FSFI también fueron mayores en el grupo MPT que en el grupo GTM, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Muy importante es el hecho de que no existen pruebas de que la fisioterapia dirigida al fortalecimiento del piso pélvico (como los ejercicios de Kegel) pueda mejorar los síntomas y, de hecho, este tipo de tratamiento del piso pélvico puede empeorar la afección.

Las técnicas apropiadas de fisioterapia manual incluyen maniobras que desaparecen los puntos gatillo musculares pélvicos, abdominales y/o de la cadera, alargan las contracturas musculares y liberan cicatrices dolorosas y otras restricciones del tejido conectivo.¹⁰⁸ Desafortunadamente, no todas las comunidades cuentan con los conocimientos y la experiencia adecuados en fisioterapia. En ausencia de la experiencia adecuada, no se recomiendan las formas de rutina de fisioterapia pélvica que están dirigidas principalmente al fortalecimiento del piso pélvico.

Ningún estudio bien diseñado ha evaluado el posible papel terapéutico de otras formas de masaje u otras formas de trabajo corporal, aunque las intervenciones dirigidas a la relajación general han demostrado ser útiles en la mayoría de las demás formas de dolor crónico y pueden recomendarse a pacientes con SDV/CI.

Recomendación 14.

Se deben aplicar métodos multimodales para el manejo del dolor (p. ej., farmacológico, manejo del estrés, tratamiento manual si se tienen a la disposición). *Opinión de expertos*

Discusión. El dolor es un potente disruptor de la calidad de vida. El manejo del dolor debe ser una parte integral del método de tratamiento y debe evaluarse en cada encuentro clínico para determinar su efectividad. A pesar de que el SDV/CI es un síndrome de dolor crónico, se sabe poco sobre el tratamiento farmacológico eficaz para el dolor crónico de estos pacientes.^{23,109,110} La experiencia clínica del Panel reflejó diversos métodos para el manejo efectivo del dolor, que van desde el manejo primario a cargo del urólogo hasta usar un equipo multidisciplinario que incorpore a un especialista en anestesia o dolor. La decisión con respecto a cómo abordar este problema depende del criterio y la experiencia del médico(s) involucrado(s), la gravedad de los síntomas del paciente, los conocimientos y la disponibilidad de recursos.

Dado el estado actual de los conocimientos, los principios del tratamiento farmacológico del dolor en el SDV/CI deberían ser similares a los del tratamiento de otros estados de dolor crónico. Actualmente, no existe un método para predecir qué fármaco es más probable que alivie el dolor en un paciente con SDV/CI determinado. Los médicos y los pacientes deben ser conscientes de que probablemente sea más eficaz un método multimodal en el que los agentes farmacológicos se combinen con otros tratamientos. Además, el tratamiento eficaz de las exacerbaciones de síntomas puede requerir un protocolo de tratamiento del dolor que tenga cierta flexibilidad para controlar el dolor intercurrente en las

exacerbaciones.

El objetivo de la farmacoterapia es encontrar medicamentos que proporcionen un alivio significativo del dolor con efectos secundarios mínimos. Las herramientas para el manejo del dolor incluyen analgésicos urinarios, AINES, narcóticos y una amplia variedad de medicamentos no narcóticos utilizados para el dolor crónico que se han "tomado prestados" del tratamiento de la depresión, la epilepsia, las arritmias, etc. El uso de narcóticos presenta los riesgos de tolerancia y dependencia (aunque muy raramente adicción), pero está claro que muchos pacientes se benefician de la analgesia narcótica como parte de un programa integral para controlar el dolor. Entre algunos de los principios esenciales del manejo del dolor se encuentran:

1. Los derechos y responsabilidades del paciente y del médico deben indicarse claramente desde el principio; esto puede adoptar la forma de un "contrato" para el manejo del dolor.
2. Todas las recetas de narcóticos deben provenir de una sola fuente.
3. El aumento de las dosis de medicación debe estar vinculado a mejorar la función en las actividades de la vida diaria (p. ej., trabajo, crianza de los hijos, intimidad sexual, capacidad para hacer ejercicio) en lugar de simplemente aliviar el dolor. El paciente y el médico deben establecer objetivos mutuos en estas áreas.
4. Los pacientes que requieren tratamiento continuo con narcóticos deben tratarse principalmente con narcóticos de acción prolongada. Se pueden usar pequeñas dosis de narcóticos de acción corta para el dolor intercurrente.
5. El tratamiento multimodal puede ayudar a minimizar el uso de narcóticos y el riesgo de tolerancia. Los medicamentos narcóticos deben usarse en combinación con uno de los medicamentos no narcóticos.
6. Se debe considerar el tratamiento complementario (p. ej., fisioterapia, asesoramiento/ psicología del dolor, manejo del estrés) ya que pueden minimizar la dependencia de los analgésicos.

Es importante que el paciente comprenda que encontrar el medicamento o la combinación de medicamentos que proporcionen un control eficaz del dolor requiere un método de prescripción de "ensayo y error". Se debe determinar la eficacia de cada analgésico administrado y solo se debe titular un fármaco a la vez; de lo contrario, no es posible evaluar los efectos de un determinado fármaco en las puntuaciones de dolor. La dosis inicial siempre debe ser la más pequeña disponible y la titulación debe realizarse a intervalos frecuentes, guiada por las puntuaciones de dolor y los efectos secundarios. Esto requiere un contacto frecuente entre el paciente y el médico. Es importante que el paciente y el médico que prescribe comprendan que algunos efectos secundarios en realidad mejoran a medida que el paciente continúa tomando el medicamento durante varias semanas. Si estos efectos secundarios no son intolerables, entonces el paciente debe ser guiado a través de este período. Usando estas pautas generales para el manejo del dolor, a menudo se puede identificar un analgésico o una combinación de analgésicos que alivien significativamente el dolor en pacientes con SDV/CI. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de que a menudo no se puede lograr un alivio del dolor del 100%; el enfoque del manejo del dolor es minimizar el malestar y maximizar la capacidad del paciente para funcionar en la vida diaria.

El médico individual en consulta con el paciente debe determinar si el manejo del dolor se logra mejor con el médico primario o con un equipo multidisciplinario u otros especialistas en dolor. Los pacientes con dolor intratable y/o presentaciones complejas pueden requerir que se les remita a otros especialistas para lograr un control satisfactorio del dolor. Es importante señalar que el manejo del dolor por sí solo no constituye un tratamiento suficiente para el SDV/CI; el manejo del dolor es un componente del tratamiento. En la medida de lo posible, es fundamental que los pacientes también sean tratados por los síntomas subyacentes de la vejiga.

Recomendación 15.

Se puede administrar amitriptilina, cimetidina, hidroxicina o polisulfato de pentosán como medicamentos orales de segunda línea (enumerados en orden alfabético; sin jerarquía implícita). *Opción*

Discusión. Amitriptilina (Fuerza probatoria - Grado B). Un ensayo controlado aleatorizado reportó que la eficacia de la amitriptilina oral (25 mg diarios titulados durante varias semanas hasta 100 mg diarios, si se tolera) es superior al placebo (el 63% del grupo de tratamiento mejoró clínicamente de manera significativa en comparación con el 4% del grupo de placebo) a los cuatro meses.¹¹¹ Dos estudios observacionales reportaron resultados similares del 50% al 64% de los pacientes que experimentaron una mejoría clínicamente significativa con un régimen de dosificación similar hasta los 19 meses de seguimiento.^{112,113} Los EA fueron extremadamente comunes (79% de los pacientes) y, aunque no son mortales, tuvieron un potencial considerable de comprometer la calidad de vida (p. ej., sedación, somnolencia, náuseas). Los efectos secundarios de los medicamentos fueron la principal razón para retirarse de los estudios. Los datos disponibles indican que comenzar con dosis bajas (p. ej., 10 mg) y ajustar gradualmente a 75-100 mg, si se tolera, es una pauta posológica aceptable. Dado que la amitriptilina parece beneficiar a un subconjunto de pacientes en el contexto de una alta probabilidad de EA que comprometen la calidad de vida, se designó como una Opción. En la revisión de la literatura actualizada se recuperó un ECA más. Foster y col. (2010) informaron que aleatorizaron a los pacientes a 75 mg de amitriptilina o placebo y que todos los participantes recibieron un programa estandarizado de educación y modificación del comportamiento. El análisis ITT indicó que a los tres meses la proporción de éxitos en cada grupo definido por un GRA como mejorías moderadas o marcadas fue estadísticamente similar (Fármaco - 55%; Placebo - 45%). Sin embargo, los pacientes que pudieron ajustar hasta al menos 50 mg en el grupo de Fármaco, tuvieron tasas de mejoría más altas: 66% (significativamente mayor que el grupo de Placebo). Es de destacar que el programa estandarizado de educación y modificación del comportamiento por sí solo produjo tasas de mejoría sustancial.¹¹⁴

Discusión. Cimetidina (Fuerza probatoria - Grado B). Un ensayo controlado aleatorizado reportó que la eficacia de la cimetidina oral (400 mg dos veces al día) fue estadísticamente significativamente superior al placebo en términos de síntomas totales, dolor y nicturia después de tres meses de tratamiento.¹¹⁵ Dos estudios observacionales reportaron que la cimetidina oral (300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día) dio lugar a que entre el 44% y el 57% de los pacientes reportaran una mejoría clínicamente significativa en intervalos de seguimiento de uno y más de dos años.^{116,117} No se reportaron efectos adversos. Dada la posibilidad de que la cimetidina pueda beneficiar a un subconjunto de pacientes sin EA significativos en el contexto de una pequeña muestra total expuesta al fármaco (40 pacientes, incluido el ECA), la falta de datos de seguimiento a largo plazo sobre un número suficiente de pacientes, y su potencial para interactuar con otros medicamentos, la cimetidina oral se designó como una

Opción.

Discusión. Hidroxicina (*Fuerza probatoria - Grado C*). Un ensayo controlado aleatorizado reportó que más pacientes en el grupo de tratamiento (23%) experimentaron una mejoría clínicamente significativa en comparación con los pacientes del grupo de placebo (13%) en respuesta a la hidroxizina oral durante seis meses (10 mg diarios ajustados a 50 mg diarios durante varias semanas, si se tolera); esta diferencia no fue estadísticamente significativa en este estudio piloto (el estudio fue un diseño factorial completo que incluyó un grupo de PPS que se analiza a continuación).¹¹⁸ Un estudio observacional reportó que el 92% de los pacientes experimentaron una mejoría clínicamente significativa (25 mg diarios titulados hasta 75 mg al día durante varias semanas). Todos los pacientes de este estudio tenían alergias sistémicas y pueden representar un subconjunto de pacientes que es más probable que responda a la hidroxizina.¹¹⁹ Los EA fueron comunes (82% de los pacientes, pero con una proporción similar de pacientes del grupo de tratamiento y de placebo que reportaron efectos adversos en el grupo del ECA) y generalmente no fueron graves (p. ej., sedación a corto plazo, debilidad). El Panel interpretó los resultados dispares entre el ECA y el estudio observacional para indicar incertidumbre con respecto al equilibrio entre los beneficios y riesgos/cargas. Dada la falta de EA graves y la posibilidad de que el medicamento pueda beneficiar a un subconjunto de pacientes, la administración de hidroxizina oral se designó como una Opción.

Discusión. Polisulfato de pentosán (PPS; Fuerza probatoria - Grado B). El PPS es con mucho el medicamento oral más estudiado en uso para el SDV/CI. En vista de que siete ensayos aleatorizados reportaron sobre más de 500 pacientes de los cuales se pueden extraer datos (entre ellos, cinco ensayos que compararon PPS con placebo, un ensayo que examinó los efectos de respuesta a la dosis de PPS y otro que comparó PPS con ciclosporina A), los numerosos estudios observacionales que existen sobre el PPS no se utilizaron. La fuerza probatoria del conjunto de datos se clasificó como Grado B porque, aunque los ensayos individuales fueron de alta calidad, los resultados de los ensayos fueron contradictorios.

De los cinco ensayos que incluyeron grupos de PPS y placebo, cuatro fueron ECA. Un ECA multicéntrico no reportó diferencias a los cuatro meses de seguimiento en las puntuaciones totales de los síntomas entre los pacientes con PPS (200 mg dos veces al día) y los pacientes con placebo con tasas estadísticamente similares de mejoría clínicamente significativa en ambos grupos (56% frente a 49%, respectivamente).⁸⁷ Un ensayo de poder estadístico insuficiente que incluyó los grupos de hidroxizina y PPS-hidroxizina tampoco reportó diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro medido a los seis meses entre los pacientes con PPS (100 mg tres veces al día) y placebo con proporciones estadísticamente similares que reportaron mejoría (PPS 28% frente a placebo 13%).¹¹⁸ Los otros dos ensayos de Mulholland y col. (1990) y Parsons y col. (1993) reportaron que a los tres meses una proporción significativamente mayor de pacientes con PPS (28% y 32%, respectivamente) reportaron mejoría en comparación con los pacientes que recibieron placebo (13% y 16%, respectivamente).^{120,121} En ambos ensayos se administraron 100 mg de PPS tres veces al día. El quinto ensayo fue un diseño cruzado aleatorizado; los datos de la Fase A (antes del cruce) son más útiles porque no contienen efectos que pueden haber persistido en la Fase B.¹²² Este ensayo reportó proporciones estadísticamente significativamente mayores de pacientes que experimentaron mejoras del dolor en el grupo de PPS (44%) en comparación con el grupo de placebo (15%) con tendencias en la misma dirección de urgencia y frecuencia. Un ensayo aleatorizado sin enmascaramiento ni grupo de control con placebo comparó el PPS con la ciclosporina A y reportó que los pacientes con CyA experimentaron una tasa estadísticamente

significativa más alta (83%) de mejoría clínicamente significativa en comparación con los pacientes con PPS (21%).¹²³ El ensayo de dosis-respuesta también carecía de un grupo de control con placebo y no reportó a los ocho meses diferencias en las proporciones de pacientes que experimentaron mejorías clínicamente significativas (300 mg al día - 50%; 600 mg al día - 40%; 900 mg al día - 45%). Una búsqueda en www.clinicaltrials.gov de ensayos relevantes no publicados reveló que NCT00086684, patrocinado por Johnson & Johnson, se canceló anticipadamente por falta de eficacia. Este ensayo comparó 100 mg de PPS una vez al día, 100 mg de PPS tres veces al día y placebo durante 24 semanas. El resultado primario fue una reducción de al menos un 30% en el ICSI. La proporción de respondedores fue estadísticamente indistinguible: Placebo - 48/118 (40,7%); PPS 100 mg una vez al día - 51/128 (39,8%); PPS 100 mg tres veces al día - 52/122 (42,6%).

En general, esta prueba de calidad relativamente elevada demuestra una superposición sustancial entre las proporciones de pacientes que se espera que experimenten una mejoría clínicamente significativa con el PPS (21% a 56%) en comparación con el tratamiento con placebo (13% a 49%). Un metanálisis de los cinco ensayos que incluyeron los grupos de PPS y placebo reveló un cociente de riesgo relativo estadísticamente significativo, pero clínicamente algo débil de 1,69 (intervalo de confianza del 95% = 1,16 a 2,46). Las tasas de efectos adversos fueron relativamente bajas (10 a 20% de los pacientes), generalmente no graves y similares en los grupos de tratamiento y placebo. En general, el Panel consideró que estos resultados proporcionaron cierta certeza de que el equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas en promedio es relativamente igual y que, al igual que otros tratamientos orales, el PPS oral puede beneficiar solo a un subconjunto de pacientes que no se pueden identificar fácilmente a priori.

La administración de PPS oral, por lo tanto, se designa como una Opción. Téngase en cuenta que existen algunos indicios de que el PPS tiene menor eficacia en pacientes con lesiones de Hunner.¹²⁴

Recomendación 16.

Se puede administrar DMSO, heparina o lidocaína como tratamientos intravesicales de segunda línea (enumerados en orden alfabético; sin jerarquía implícita) (enumerados en orden alfabético; sin jerarquía implícita). *Opción*

Discusión. DMSO (Fuerza probatoria - Grado C). Dos ensayos cruzados aleatorizados reportaron sobre la eficacia de DMSO intravesical para pacientes con SDV/CI. Dado el potencial de que los efectos del placebo persistan durante períodos prolongados, solo se examinaron los datos de las primeras fases si se reportaron (es decir, antes del cruce). En el primer estudio, evaluadores ciegos utilizaron parámetros urodinámicos y miccionales para calificar la mejoría del paciente ("criterios objetivos") y los pacientes calificaron su mejoría global ("criterios subjetivos").¹²⁵ El protocolo consistió en cuatro tratamientos de 50 cc de DMSO al 50% instilados a intervalos de cada 2 semanas con retención de 15 minutos; los pacientes fueron evaluados un mes después del tratamiento. Al final de la Fase 1, los evaluadores indicaron que el 93% de los pacientes con DMSO y el 35% de los pacientes con placebo mejoraron. Las calificaciones de mejoría de los pacientes fueron similares a las calificaciones de los evaluadores del grupo de DMSO (87%) y más altas que las calificaciones de los evaluadores del grupo de placebo (59%). El segundo ensayo utilizó seis instilaciones semanales y reportó que el 47% de los pacientes que recibieron DMSO (intervalo de retención no especificado) reportaron una mejoría en comparación con el 0% de un grupo de instilación de BCG (retención de dos horas) a los tres meses.¹²⁶ En este estudio no

hubo grupo de placebo y los datos no se desglosaron entre las fases. Varios estudios observacionales que utilizaron formulaciones y protocolos de instilación similares que varían de semana a mes a PRN e intervalos de seguimiento de unos meses a varios años reportaron tasas de eficacia del 25 al 90%.¹²⁷⁻¹²⁹ Las tasas de EA variaron ampliamente entre los estudios, probablemente reflejando los diferentes umbrales de los autores acerca de lo que constituía un EA, pero esto no pareció grave. Dados los datos disponibles, en particular la amplia gama de tasas de eficacia reportadas, la instilación intravesical de DMSO se designó como una Opción. Si se usa DMSO, el Panel propone limitar el tiempo de permanencia de la instilación a 15-20 minutos; El DMSO se absorbe rápidamente en la pared de la vejiga y los períodos más prolongados de retención se asocian a un dolor significativo. A menudo, el DMSO se administra como parte de un "cóctel" que puede contener heparina, bicarbonato de sodio, un esteroide local y/o una preparación de lidocaína. Los nuevos estudios publicados desde la publicación de la guía original reportan combinar el DMSO con heparina, hidrocortisona, bicarbonato de sodio, bupivacaína y/o triamcinolona.¹³⁰⁻¹³⁴ Con períodos de seguimiento que van de seis semanas a 12 meses, las tasas de eficacia oscilaron entre el 61% al 70%, y algunos estudios que también reportaron mejorías significativas de los parámetros de micción y cuestionarios validados. El Panel observa que, si un médico opta por administrar una preparación "cóctel", entonces debe ser consciente de que el DMSO posiblemente mejora la absorción de otras sustancias, y posiblemente crea toxicidad por medicamentos como la lidocaína. Ningún estudio clínico ha abordado la seguridad o el aumento de la eficacia de estas preparaciones sobre el DMSO solo o de varios cócteles comparados entre sí.

Discusión. Heparina (*Fuerza probatoria - Grado C*). Tres estudios observacionales reportaron resultados del uso de heparina intravesical. Usando 10,000 UI de heparina en 10 cm³ de agua estéril tres veces a la semana durante tres meses con retención de una hora, a los tres meses el 56% de los pacientes reportó una mejoría clínicamente significativa.¹³⁵ Un subgrupo de pacientes que respondió a los tratamientos los continuó por un año, y 40 % de los pacientes reportó en general un alivio continuo al cabo del año. Utilizando 25.000 UI en 5 ml de agua destilada dos veces por semana durante tres meses, a los tres meses el 72,5% de los pacientes reportó un alivio significativo.¹³⁶ También se reportó la eficacia al combinar heparina con lidocaína (40.000 UI de heparina, 3 ml de bicarbonato de sodio al 8,4% con 8 ml de lidocaína al 1% o 2%; véase Parsons [2005], con lidocaína intravesical) y cuando se combina con lidocaína y triamcinolona (20.000 unidades de heparina, 20 ml de lidocaína al 2%, 40 mg de triamcinolona; véase Butrick [2009] con lidocaína intravesical).^{137,138} Dos nuevos estudios recuperados como parte del proceso de revisión de la literatura actualizada reportaron resultados de la instilación de heparina en combinación con lidocaína alcalinizada.^{139,140} Un estudio fue un cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; el otro fue un diseño observacional prospectivo. El estudio cruzado (Parsons y col., 2012) reportó que a las 12 horas después de una sola instilación, el 50% de los pacientes reportaron una respuesta exitosa a la instilación activa con una reducción del dolor del 42%, pero solo el 13% reportó una respuesta exitosa a la instilación de placebo acompañada de una reducción del dolor del 21%.¹³⁹ El estudio observacional (Nomiya y col., 2013) administró instilaciones semanales durante 12 semanas y siguió a los pacientes durante 6 meses.¹⁴⁰ La proporción de aquellos que respondieron aumentó del 33,3% en la semana 1 al 90 % un mes después de completar las 12 instilaciones y luego disminuyó al 16.7% a los 6 meses después de la última instilación. Aproximadamente 2 meses después de la última instilación, también se reportó una mejoría significativa de las puntuaciones OSSI y OSPI, EVA del dolor, los volúmenes miccionales, frecuencia y nicturia.

Los EA fueron poco frecuentes y parecen menores. En ausencia de ensayos controlados con placebo, es

difícil conocer el equilibrio entre beneficios y riesgos/cargas. Parece que la heparina intravesical sola y en combinación con otras sustancias puede beneficiar a un subconjunto de pacientes. Por estas razones, se designa como Opción.

Discusión. Lidocaína (Fuerza probatoria - Grado B). Un ensayo multicéntrico aleatorizado reportó que 3 y 10 días después del tratamiento (10 ml de PSD597; combinación patentada de 200 mg de lidocaína alcalinizada con instilación secuencial de bicarbonato de sodio al 8,4% instilado una vez al día durante 5 días consecutivos con retención de una hora), más pacientes del grupo de tratamiento (30% y 24% respectivamente) experimentó una mejoría clínicamente significativa en comparación con los pacientes del grupo placebo (10% y 11,5% respectivamente); estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el día 3 pero no en el día 10.¹⁴¹ A la fase de control con placebo de este ensayo, le siguió una fase sin enmascaramiento. En la fase sin enmascaramiento después de cinco tratamientos, el 54% de los pacientes a los tres días y el 48% a los diez días reportaron una mejoría significativa. Los estudios observacionales disponibles reportaron tasas de eficacia a corto plazo aún más altas.^{137,142,143} La alcalinización aumenta la penetración urotelial de la lidocaína y, por lo tanto, se espera que mejore la eficacia, pero también puede aumentar la absorción sistémica y la toxicidad potencial. Ningún estudio publicado ha comparado directamente la lidocaína con y sin alcalinización. En una serie de una gran consulta de ginecología, un cóctel de lidocaína sin bicarbonato (20.000 unidades de heparina, 20 ml de lidocaína al 2%, 40 mg de triamcinolona) mejoró los síntomas en el 73% de las pacientes con SDV/CI.¹³⁸ Se puede agregar heparina o PPS. En un estudio que comparó lidocaína más PPS frente a lidocaína sola, algunas medidas de los resultados fueron mejores en el grupo de lidocaína más PPS.¹⁴⁴ Ningún estudio ha comparado directamente diferentes concentraciones de lidocaína. En un ensayo sin enmascaramiento, los pacientes recibieron originalmente 40.000 unidades de heparina, 8 ml de lidocaína al 1% y 3 ml de bicarbonato de sodio al 8,4%, con una tasa de éxito del 75%. La tasa de éxito aumentó al 94% después de aumentar la concentración de lidocaína al 2%.¹³⁷ Los EA no suelen ser graves, pero incluyen disuria, irritación uretral y dolor de vejiga. Como la instilación intravesical de lidocaína parece ofrecer alivio a un subconjunto de pacientes, pero el alivio es a corto plazo (es decir, menos de dos semanas) y el procedimiento puede asociarse a dolor, esta alternativa de tratamiento se designó como Opción.

Tratamientos de tercera línea:

Recomendación 17.

Se puede realizar una cistoscopia bajo anestesia de corta duración para hacer una hidrodistensión de baja presión si los tratamientos de primera y segunda línea no han logrado un control de los síntomas y una calidad de vida aceptables o si los síntomas que presenta el paciente indican que es apropiado emplear un método más invasivo. Opción

Discusión. Cistoscopia bajo anestesia con hidrodistensión (Fuerza probatoria - Grado C). Si los tratamientos de primera y segunda línea no han logrado un control de los síntomas y una calidad de vida aceptables o si los síntomas iniciales del paciente indican que es apropiado usar un método más invasivo, entonces se puede realizar una cistoscopia bajo anestesia de corta duración (menos de 10 minutos) para hacer una hidrodistensión de baja presión (60 a 80 cm H₂O). Téngase en cuenta que el procedimiento tiene tres propósitos. Primero, antes de la distensión, se inspecciona la vejiga en busca de otras causas de síntomas potenciales (p. ej., cálculos, tumores) y lesiones de Hunner. Si se encuentran, entonces se tratan

de debidamente (véase a continuación el tratamiento de las lesiones de Hunner). En segundo lugar, si no se encuentran anomalías o úlceras de la vejiga, la distensión puede continuar y servir como tratamiento. Las lesiones de Hunner pueden ser más fáciles de identificar después de la distensión cuando el agrietamiento y el sangrado de las mucosas se vuelven evidentes. En tercer lugar, la distensión permite la "estadificación" de la enfermedad determinando la capacidad vesical anatómica en oposición a la funcional e identificando el subconjunto de pacientes que sufren una capacidad reducida como resultado de la fibrosis.

Tres estudios observacionales reportaron que una o dos exposiciones a hidrodistensión de corta duración y baja presión dieron como resultado un alivio clínicamente significativo de los síntomas en un subconjunto de pacientes que disminuyeron con el tiempo: al mes, la eficacia varió del 30% al 54%; a los dos o tres meses, del 18% al 56%; a los cinco a seis meses, del 0% al 7%.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ No se reportaron efectos adversos. Dos estudios adicionales identificados en la revisión de la literatura actualizada reportaron tasas de mejoría de varios síntomas que variaron de 65% a >90% a los 6 a 9 meses de seguimiento.^{148,149} En ausencia de controles con placebo, es difícil conocer el tamaño del verdadero efecto del tratamiento y el equilibrio preciso entre beneficios y riesgos/cargas. Dado que el procedimiento puede beneficiar a un subconjunto de pacientes, la hidrodistensión de corta duración y baja presión se designa como una Opción. Sin embargo, los posibles beneficios deben sopesarse con la posibilidad de una exacerbación de los síntomas (generalmente temporal) después de la distensión. Si se detectan lesiones de Hunner, se recomienda su tratamiento (ver a continuación).

Recomendación 18.

Si existen lesiones de Hunner, se debe realizar fulguración (con láser o electrocauterio) y/o inyección de triamcinolona. *Recomendación*

Discusión. Fulguración de la lesión de Hunner (*Fuerza probatoria - Grado C*). Si se encuentran lesiones de Hunner, el Panel recomienda realizar fulguración (con láser, cauterización) y/o inyección de triamcinolona. Un estudio observacional que utilizó diatermia reportó a intervalos de seguimiento que oscilaron entre dos y 42 meses que el 100% de los pacientes experimentaron un alivio completo del dolor y el 70% experimentó una frecuencia reducida o normalizada.¹⁵⁰ Se recuperaron tres estudios observacionales más en la revisión de la literatura actualizada. Dos estudios utilizaron principalmente fulguración; uno utilizó electrocauterio.^{88,151,152} Los tres estudios reportaron que una gran proporción de pacientes (rango del 75% al 86%) experimentaron un alivio del dolor marcado o completo después del tratamiento. La duración de la respuesta al tratamiento varió; Payne y col. (2009) reportaron una duración media de la respuesta al tratamiento de 22,3 meses, Hillelsohn y col. (2012) reportaron una duración media de 20,3 meses, y Jhang y col. (2013) reportaron una duración media de 2,4 meses y que obtuvieron duraciones más largas después del retratamiento. Los efectos adversos (EA) no se abordaron (Hillelsohn 2012), se reportaron como que no ocurrieron (Payne 2009) o se reportaron como un caso de perforación vesical menor tratado con un catéter permanente durante una semana (Jhang 2013). Dos estudios observacionales que utilizaron láseres Nd:YAG (que suministran de 15 a 30 vatios, duración del pulso de uno a tres segundos) reportaron a intervalos de seguimiento de 10 a 23 meses que del 80 al 100% de los pacientes experimentaron un alivio sostenido clínicamente significativo del dolor, urgencia y nicturia^{153,154}. Los estudios con láser indican que con una duración de seguimiento de hasta 23 meses, una gran proporción de pacientes (46%) pueden requerir un nuevo tratamiento periódico para mantener el control

de los síntomas. La experiencia clínica indica que esta proporción es probablemente mucho mayor, particularmente en períodos de seguimiento más prolongados. Se debe advertir a los pacientes que es probable que sea necesario hacer un retratamiento periódico cuando los síntomas reaparezcan. Según la experiencia del Panel, los pacientes que van a someterse a tratamiento con láser para las lesiones de Hunner también deben ser advertidos con antelación de la posibilidad de diseminación y perforación intestinal tardía. Las lesiones también pueden tratarse mediante inyecciones submucosas de un corticosteroide (10 ml de acetónido de triamcinolona, 40 mg / ml, inyectado en alícuotas de 0,5 ml en el espacio submucoso del centro y la periferia de las úlceras utilizando una aguja endoscópica); este procedimiento dio como resultado que el 70% de los pacientes reportaran una mejoría con una duración media de la mejoría de siete a 12 meses.¹⁵⁵ Si bien Cox y col. vieron una mejoría con una dosis total de 400 mg, este Panel opina que, en ausencia de datos de seguridad sustanciales para esta dosis, la dosis debe limitarse a una inyección total de 60 mg en alícuotas divididas utilizando una concentración de 10 mg/cc o una concentración de 40 mg/cc, dependiendo del área de tejido que requiera la inyección.¹⁵⁶

El tratamiento de las lesiones parece constituir una de los pocos tratamientos del SDV/CI que da como resultado una mejora medida en meses con una sola exposición al procedimiento. Los EA identificados en los estudios de láser e inyección fueron mínimos. Por estas razones, el Panel consideró que los beneficios del tratamiento de las lesiones de Hunner superan los riesgos/cargas y recomendó que se ofrezca.

Tratamientos de cuarta línea:

SE CAMBIA BTX-A de los tratamientos de quinta línea a primer tratamiento de cuarta línea

Recomendación 19.

Se puede administrar la toxina botulínica A intradetrusor (BTX-A) si con otros tratamientos no se ha logrado un control de los síntomas y una calidad de vida adecuados o si el médico y el paciente están de acuerdo en que los síntomas requieren este tratamiento. El paciente debe estar dispuesto a aceptar la posibilidad de que sea necesario un autocateterismo intermitente después del tratamiento. *Opción*

Discusión. Toxina botulínica A (BTX-A) intradetrusor (*Fuerza probatoria - Grado C*). Seis estudios observacionales reportaron sobre el uso de BTX-A para tratar los síntomas del SDV/CI. Un estudio reportó una eficacia del 69%, pero no indicó si esto ocurrió a uno, tres o seis meses de seguimiento.¹⁵⁷ Dos estudios reportaron altas tasas de eficacia inicial del 74% y 86% a los tres meses.^{158,159} Un estudio reportó que las puntuaciones del BFLUTS y el KHQ y la frecuencia mejoraron significativamente a los 3,5 meses.¹⁶⁰ Sin embargo, la eficacia disminuyó con el tiempo y al año los síntomas eran indistinguibles de los valores iniciales.¹⁶¹ Un estudio reportó una tasa de eficacia baja a los tres meses y solo el 20% de los pacientes mostró mejoría.¹⁶²

En la revisión de la literatura actualizada se recuperaron diez estudios nuevos, incluido un ensayo controlado aleatorizado¹⁶³ y nueve estudios observacionales prospectivos que reportaron sobre un total de 378 pacientes. Cabe señalar que varios estudios parecen incluir grupos de pacientes superpuestos¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ Como grupo, estos estudios representan un cambio importante en cómo se emplea la BTX-A para tratar el SDV/CI de varias formas, incluidos la combinación de BTX-A con hidrodilatación, el uso principalmente

de la dosis de 100 U, el uso de tratamientos repetidos a la reaparición de los síntomas y el seguimiento de los pacientes durante años en lugar de meses. Siguen existiendo algunos desafíos en cuanto a la interpretación dado que los lugares de inyección varían entre los estudios y varios de ellos parecen utilizar grupos de pacientes superpuestos y no constituyen réplicas independientes.

Combinación de BTX-A con hidrodistensión: El ECA (Kuo & Chancellor 2009) comparó tres grupos: BTX-A 200 U en las paredes vesicales posterior y lateral con hidrodistensión dos semanas después; BTX-A 100 U en los mismos sitios con hidrodistensión; e hidrodistensión con una segunda hidrodistensión dos semanas después. Los pacientes fueron seguidos durante dos años. Los pacientes designados como exitosos según un GRA fueron el 80% a los 3 meses al 47% a los 24 meses en el grupo de BTX-A 200 + hidrodistensión, el 72% a los 3 meses al 21% a los 24 meses en el grupo de BTX-A 100 + hidrodistensión y el 48% a los 3 meses al 17% a los 24 meses en el grupo de solo hidrodistensión. Solo los grupos de BTX-A demostraron mejorías significativas en las puntuaciones de la EVA del dolor y la capacidad máxima de la vejiga; lo que es más importante, la dosis de 200 U no ejerció un efecto mayor que la dosis de 100 U. Las tasas de EA fueron mucho más altas y más graves en el grupo de 200 U, casi la mitad del grupo experimentó disuria y un tercio del grupo presentó un gran residuo posmiccional; estos EA fueron lo suficientemente preocupantes como para que los pacientes restantes que habían sido aleatorizados para recibir 200 U fueran tratados, en cambio, con 100 U, lo que explica el desequilibrio en el tamaño del grupo.

Chung (2012) también combinó BTX-A (100 U en las paredes posterior y lateral de la vejiga) con hidrodistensión y reportó una mejora significativa en prácticamente todos los resultados medidos con una tasa de éxito basada en GRA del 52,2% a los 6 meses de seguimiento.¹⁶⁹ Aproximadamente un tercio de los pacientes tenían disuria, pero no hubo casos de retención urinaria ni necesidad de CISC.

Retratamiento con BTX-A: Giannantoni, Mearini (2010) trataron pacientes con 200 U en las paredes laterales de la vejiga y el trigono con retratamiento cuando los beneficios comenzaron a disminuir (intervalo medio de retratamiento 5,25 meses).¹⁷⁰ Los pacientes fueron seguidos durante dos años. La mayoría de los resultados medidos mostraron una mejoría significativa que se mantuvo a lo largo del tiempo con inyecciones repetidas. Más de la mitad de los pacientes experimentaron disuria (nótese que esta es la dosis de 200 U); este EA se manejó con medicamentos alfabloqueantes y no se requirió CISC. Durante el transcurso del estudio, hubo dos infecciones urinarias que respondieron a los antibióticos.

Pinto (2010 y 2013) inyectó 100 U en la pared trigonal con retratamiento al regresar los síntomas y siguió a los pacientes hasta por tres años.^{167,168} La duración de las mejoras en la EVA del dolor, la frecuencia, el volumen miccional y la calidad de vida fue de 9 a 10 meses después de cada tratamiento. En Pinto (2010) casi un tercio de los pacientes tuvieron infecciones urinarias después del tratamiento 2 (pero no después de los otros tratamientos); no hubo retención urinaria ni se requirió CISC.¹⁶⁷ En Pinto (2013), se reportó un patrón similar de EA.¹⁶⁸

Shie (2012) inyectó 100 U en las paredes posterior y lateral de la vejiga con retratamiento cada seis meses independientemente del estado de los síntomas para un total de cuatro tratamientos.¹⁷¹ Después del tratamiento uno, pero no de los tratamientos dos al cuatro, se realizó hidrodistensión. Los pacientes fueron seguidos durante dos años recuperándose las mejoras en la EVA del dolor, las puntuaciones de O'Leary-Sant y la frecuencia con cada tratamiento. Estos autores no abordaron los EA.

Retratamiento con BTX-A e hidrodistensión: Kuo (2013a, 2013b) y Lee y Kuo (2013) inyectaron 100 U en las paredes posterior y lateral de la vejiga seguido de hidrodistensión.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ El tratamiento con BTX-A más hidrodistensión se repitió cada seis meses a menos que se mantuvieran las mejorías. Los pacientes fueron seguidos durante dos años. En general, después de cada tratamiento se observaron mejorías en las puntuaciones de la EVA del dolor, las puntuaciones de ICSI e ICPI, la frecuencia, la nicturia y la capacidad de la vejiga. Las tasas de éxito basadas en GRA fueron altas, oscilando entre el 50% y el 77% en varios momentos. Es importante destacar que dos de los tres artículos señalan que los pacientes con úlceras de Hunner no mejoraron con este tratamiento y fueron tratados con éxito con electrocauterización (Kuo 2013) o electrofulguración (Lee y Kuo 2013). Los EA consistieron en infecciones urinarias en aproximadamente el 10% de los pacientes (después de uno de hasta cuatro tratamientos), disuria en aproximadamente el 42% cuyas tasas disminuyeron a medida que aumentó el número de tratamientos, un paciente con retención urinaria aguda (después del tratamiento 2), un paciente con hematuria, y solo un paciente requirió CISC (después del tratamiento 3).

En ausencia de estudios controlados con placebo, no es posible determinar el verdadero efecto de BTX-A. Sin embargo, en general, los estudios de BTX-A indican que un subconjunto de pacientes experimenta un alivio de los síntomas durante varios meses después del tratamiento con un retorno a los niveles de síntomas iniciales con el tiempo. El tratamiento con BTX-A se consideró un tratamiento de quinta línea en la guía original debido a la gravedad y particularmente a la duración de los EA asociados a la dosis de 200U. Entre los EA frecuentes están la disuria, la necesidad de esfuerzo abdominal para orinar, grandes residuos posmiccionales (más de 100 ml) y la necesidad de autocateterismo intermitente que persistió durante uno a tres meses y, en algunos casos, más. Con base en la abundancia de datos nuevos recuperados en la revisión de la literatura actualizada que se acaba de describir, y los informes consistentes de que se reduce sustancialmente la morbilidad con el uso de la dosis de 100 U, el Panel consideró que el uso de BTX-A en la dosis de 100U es apropiado como tratamiento de cuarta línea.

El Panel señala que la BTX-A debe ser administrada por médicos experimentados y que los pacientes deben estar dispuestos a aceptar la posibilidad de que el autocateterismo intermitente pueda ser necesario después del tratamiento. Esta opción no es apropiada para los pacientes que no pueden tolerar el cateterismo y está relativamente contraindicada para los pacientes con cualquier prueba de disfunción del vaciamiento vesical. Dada la eficacia potencial a corto plazo en el contexto de un perfil de EA posiblemente graves, el Panel consideró que la administración de BTX-A intradetrusor es una Opción y la mejor decisión la toman el médico individual y el paciente.

Recomendación 20.

Se puede realizar una prueba de neuroestimulación y, si tiene éxito, se puede realizar la implantación de dispositivos permanentes de neuroestimulación si con otros tratamientos no se ha logrado un control de los síntomas y una calidad de vida adecuados o si el médico y el paciente están de acuerdo en que los síntomas requieren este tratamiento. *Opción*

Discusión. Neuromodulación (*Fuerza probatoria - Grado C*). Tres estudios reportaron resultados de la implantación permanente de dispositivos de neuroestimulación sacra o del pudendo. Es importante señalar que la neuromodulación no está actualmente aprobada por la FDA para el tratamiento del SDV/CI; sin embargo, muchos pacientes satisfacen la indicación de frecuencia /urgencia para la que está

aprobada la neuroestimulación sacra. Un estudio utilizó un diseño cruzado aleatorizado para probar la neuroestimulación temporal sacra frente a la del pudendo y permitió a los pacientes seleccionar el electrodo preferido para la implantación permanente.¹⁷² A los seis meses posteriores a la implantación, el 66% de los pacientes reportaron una mejoría clínicamente significativa y los pacientes que habían seleccionado implantes para el pudendo reportaron un mayor alivio de los síntomas que aquellos que seleccionaron implantes sacros. Dos estudios observacionales adicionales reportaron sobre los resultados posteriores a la implantación a los 14 meses.¹⁷³ En un estudio, el 94% de los pacientes reportaron mejorías de la capacidad de la vejiga, la frecuencia, el volumen miccional, la nicturia, el dolor y las puntuaciones de ICSI/ICPI; el 6% restante reportó una mejoría de todos los parámetros excepto en las puntuaciones de ICSI/ICPI.¹⁷³ En el otro estudio (revisión de historias clínicas), los pacientes reportaron mejorías sostenidas de la frecuencia, nicturia, UDI-6 e incontinencia fecal. Los EA parecían ser menores (p. ej., necesidad de reprogramación, seroma estéril alrededor del electrodo).¹⁷⁴

Las nuevas pruebas recuperadas en la revisión de la literatura actualizada se componen de cuatro estudios observacionales retrospectivos que reportan sobre un total de 109 pacientes.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ Los cuatro estudios utilizaron la colocación sacra de la neuroestimulación. Es de destacar que Powell y Kreder (2010) reportan que los pacientes tienen significativamente menos probabilidades de tener éxito en la fase de prueba con el uso de la evaluación percutánea del nervio en comparación con el uso de un electrodo cuadripolar permanente en la fase de prueba.¹⁷⁸ El seguimiento medio y la mediana del seguimiento variaron de 60 a 86 meses y algunos pacientes fueron seguidos durante mucho más tiempo (p. ej., 14 años). Las tasas de éxito (medidas de diversas formas) oscilaron entre el 72% y el 80%. También se reportaron mejorías significativas de la urgencia, la frecuencia, la nicturia, los volúmenes miccionales y las puntuaciones de dolor, así como una disminución del uso de otros medicamentos. La explantación del dispositivo por falta de eficacia o por EA intratables a pesar de la eficacia ocurrió en entre el 0% y el 28% de los pacientes. Los procedimientos de revisión para reemplazar las baterías, restaurar con éxito la eficacia en caso de pérdida o eliminar efectos adversos, como la irradiación de estimulación a la pierna o el dolor en el lugar del implante o del electrodo, oscilaron entre el 21% y el 50%. Dos estudios reportaron que la duración media de la batería fue de aproximadamente 93 meses. Solo se reportó un caso de infección (de 109 pacientes).

Dado el pequeño número de pacientes estudiados, la naturaleza invasiva del procedimiento y la falta de datos de seguimiento a largo plazo en un número suficiente de pacientes, el Panel consideró que la neuroestimulación sacra o del pudendo puede ser eficaz en pacientes cuidadosamente seleccionados y esta decisión debe dejarse al médico y al paciente individualmente. Se advierte a los médicos y a los pacientes que el procedimiento está indicado para síntomas de frecuencia y urgencia y es mucho menos efectivo y posiblemente ineficaz para el dolor.^{179,180}

Tratamientos de quinta línea:

Recomendación 21.

Se puede administrar ciclosporina A como medicación oral si con otros tratamientos no se ha logrado un control de los síntomas y una calidad de vida adecuados o si el médico y el paciente están de acuerdo en que los síntomas requieren este tratamiento. *Opción*

Discusión. Ciclosporina A (CyA) (Fuerza probatoria- Grado C). Un ensayo aleatorizado que incluyó un grupo de PPS oral para la comparación reportó que la CyA (3 mg/kg/día dividido en dos dosis) dio como resultado que el 75% de los pacientes experimentaron una mejoría clínicamente significativa en comparación con el 19% del grupo de comparación con PPS después de seis meses de tratamiento.¹²³ Además, el 38% del grupo de CyA reportó una disminución del 50% en la frecuencia en comparación con el 0% en el grupo de PPS. Dos estudios observacionales reportaron altas tasas de eficacia similares, incluido un alivio significativo del dolor en el 91% de los pacientes después de seis semanas de tratamiento acompañado de disminuciones de la frecuencia y aumentos de los volúmenes miccionales¹⁸¹ y después de un año promedio de tratamiento, el 87% de los pacientes reportaron no sentir dolor y presentaron mejorías similares de los parámetros de evacuación.¹⁸² En el segundo estudio, se realizó un seguimiento de algunos pacientes durante más de cinco años, con informes continuos de eficacia siempre que se mantuviera la medicación.¹⁸² En el ensayo aleatorizado, las tasas de EA fueron mayores en el grupo de CyA (94%) que en el grupo de PPS (56%), encontrándose tres EA graves en el grupo de CyA (aumento de la presión arterial, aumento de la creatinina sérica) y un EA grave en el grupo de PPS (hematuria macroscópica).¹²³ En los estudios observacionales, las tasas de EA oscilaron entre el 30% y el 55% e incluyeron hipertensión, hiperplasia gingival y crecimiento del vello facial.^{181,182}

En la revisión de la literatura actualizada se recuperaron dos nuevos estudios observacionales. Un estudio retrospectivo¹⁸³ reunió los resultados de tres centros (Especialistas en Urología de Oklahoma - USO; Universidad de Stanford - SU; Universidad de Kentucky - Reino Unido; véase la tabla a continuación). Este documento informa sobre un total de 44 pacientes seguidos desde una media de 15 meses (USO) hasta una media de 30 meses (SU y Reino Unido). En general, el 59% de los pacientes reportaron una respuesta significativa medida en términos de una mejoría basada en GRA o de una reducción del 50% de la puntuación del ICSI. En general, las mejorías se mantuvieron mientras se mantuviera la medicación. Sin embargo, las tasas de éxito fueron mucho más altas (29/34; 85%) entre los pacientes con lesiones de Hunner en comparación con aquellos sin lesiones (3/10; 30%). Además, los autores señalan que los pacientes sin lesiones de Hunner que mejoraron no lo hicieron en el mismo grado que los pacientes con lesiones de Hunner. Las tasas de EA fueron altas y aproximadamente la mitad de los pacientes reportaron al menos un EA. Entre los EA están el aumento de la creatinina sérica (en algunos casos se manejó ajustando la dosis a la baja), hipertensión (manejada con medicamentos antihipertensivos), alopecia, linfoma cutáneo, úlceras bucales y gota aguda (manejada con alopurinol). De los 34 pacientes con lesiones de Hunner, aunque 29/34 (85%) tuvieron una respuesta exitosa, seis de estos pacientes interrumpieron la medicación por EA, quedando una tasa de éxito final del 68% (23/34).

Ehren y col. (2013) evaluaron las respuestas a CyA durante 16 semanas (3 mg/kg/día durante 12 semanas con dosis reducida durante las últimas cuatro semanas) en 10 pacientes con úlceras de Hunner.¹⁸⁴ Estos investigadores también midieron el óxido nítrico (NO) vesical como un marcador putativo de los efectos del tratamiento. Las puntuaciones del ICSI e ICPI disminuyeron durante el tratamiento (puntuación media inicial de síntomas 16, que bajó a 8 a las 12 semanas de tratamiento y aumentó a 12 después de la interrupción de la CyA durante dos semanas; puntuación media inicial del problema 14, que bajó a 6 en la semana 12, aumentó a 9 dos semanas después de la interrupción de la CyA. Todos los pacientes presentaban una formación elevada de NO en la vejiga al inicio del estudio que disminuyó gradualmente con el tratamiento y comenzó a aumentar al interrumpirlo. Seis pacientes adicionales se retiraron por efectos secundarios (diarrea, dolor abdominal, bilirrubina levada; n = 5) o fueron excluidos (por infección urinaria; n = 1).

En conjunto, estos datos indican una eficacia sostenida, particularmente en pacientes con lesiones de Hunner o con inflamación activa de la vejiga; sin embargo, debido al número relativamente pequeño de pacientes tratados, la falta de datos de seguimiento a largo plazo en un gran número de pacientes y la posibilidad de EA graves (p. ej., inmunosupresión, nefrotoxicidad), el Panel consideró que persiste cierta incertidumbre en el análisis del equilibrio entre beneficios y riesgos/cargas. La decisión de utilizar CyA oral, por lo tanto, es una opción. Se recomienda encarecidamente a los médicos sin experiencia en el uso de CyA que busquen orientación de un médico experto en cuanto a los procedimientos de dosificación de CyA y monitoreo de pacientes.

Tratamientos de sexta línea:

Recomendación 22.

Se puede realizar cirugía mayor (cistoplastia de sustitución, derivación urinaria con o sin cistectomía) en pacientes cuidadosamente seleccionados en quienes con todos los demás tratamientos no se ha logrado un control de síntomas y una calidad de vida adecuados (véase la salvedad anterior en la Recomendación 4). *Opción*

Discusión. Cirugía mayor (*Fuerza probatoria - Grado C*). El SDV/CI puede ser una fuente importante de morbilidad y comprometer la calidad de vida, pero también es un trastorno no maligno. La cirugía mayor debe reservarse para la pequeña proporción de pacientes con enfermedad grave que no responde, que están motivados para someterse a los riesgos y cambios de por vida asociados a una cirugía mayor irreversible. Se puede considerar más al comienzo del curso de la enfermedad para los pacientes que tienen una capacidad vesical severamente limitada bajo anestesia, cuando es probable que ningún tratamiento conservador mejore significativamente la calidad de vida. Los pacientes deben comprender que el alivio del dolor no está garantizado y que el dolor puede persistir incluso si se extrae la vejiga. La selección de los pacientes, como se describe a continuación, puede aumentar la probabilidad de lograr un buen alivio de los síntomas, pero no lo garantiza. Por esta razón, existe incertidumbre en el equilibrio entre beneficios y riesgos/cargas y los tratamientos quirúrgicos son Opciones.

Cistoplastia de sustitución. Existen muchos problemas potenciales con este procedimiento y todavía se debate entre los expertos en SDV/CI. La extirpación del trigono aumenta el riesgo de retención urinaria, lo que requiere cateterismo intermitente.¹⁸⁵ Sin embargo, un trigono conservado puede ser una fuente de dolor persistente y úlceras recurrentes.^{186,187} En cuanto a la selección de los pacientes, los pacientes con mayor probabilidad de fracasar son aquellos que describen la uretra como el principal sitio del dolor,¹⁸⁸ aquellos sin lesiones de Hunner¹⁸⁹ y aquellos con mayor capacidad vesical bajo anestesia.^{185,189-191}

Derivación urinaria con o sin cistectomía. En el paciente refractario adecuadamente seleccionado, la derivación urinaria aliviará la frecuencia y la nicturia, y a veces puede aliviar el dolor. Si la frecuencia se percibe como un problema importante, es casi seguro que la desviación pueda mejorar la calidad de vida en pacientes seleccionados que no hayan respondido a las intervenciones estándares y de investigación. Sin embargo, los pacientes deben comprender que el alivio de los síntomas no está garantizado. El dolor puede persistir incluso después de la cistectomía, especialmente en SDV/CI no ulcerosos.¹⁸⁹ Un informe publicado de 14 pacientes que se sometieron a cistoureterectomía y derivación urinaria reveló 10 pacientes con dolor pélvico persistente, incluidos cuatro con dolor de saco concurrente posoperatorio.¹⁹²

En la revisión de la literatura actualizada se recuperó otro estudio observacional retrospectivo que reportaba los resultados de 41 pacientes operados entre 1983 y 2004.¹⁹³ Cinco pacientes se sometieron a cistectomía; los pacientes restantes se sometieron a cistectomía subtotal y aumento de la vejiga (n = 16) o derivación urinaria supravescical con la vejiga intacta (n = 20). Es de destacar que trece de estos 20 pacientes se sometieron posteriormente a una cistectomía por dolor persistente. En general, el 74% de los pacientes reportaron no sentir dolor en la mediana del seguimiento de 66 meses. Los pacientes que reportaron dolor tenían más probabilidades de tener una historia de síntomas más prolongado (media de 12,1 años en los pacientes con dolor, frente a una media de 5,4 años en los pacientes sin dolor).

El proceso de consentimiento informado en estos pacientes es fundamental y es obligatorio el asesoramiento cuidadoso sobre la posible persistencia del dolor. Se han realizado esfuerzos para predecir de antemano qué pacientes tienen más probabilidades de tener una buena respuesta. La pequeña capacidad de la vejiga bajo anestesia^{185,194} y la ausencia de dolor neuropático¹⁹⁴ se asocian a una mejor respuesta.

Comentario adicional: Ensayos de investigación. Incluso con el tratamiento adecuado, muchos pacientes con SDV/CI no tendrán un alivio completo de los síntomas. Por tanto, un gran porcentaje de pacientes son candidatos potenciales para ensayos de investigación clínica. La investigación clínica en SDV/CI se ha visto inhibida por la falta de criterios de diagnóstico claros y ampliamente aceptados. Los desafíos del diseño de tales ensayos han sido revisados por Propert y col.¹⁹⁵ Sin embargo, los grupos cooperativos apoyados por el NIDDK han llevado a cabo ensayos que estudian el tratamiento intravesical (BCG), las tratamientos orales (polisulfato de pentosán e hidroxizina), la amitriptilina en pacientes sin tratamiento previo y la fisioterapia del piso pélvico. Estos estudios pueden proporcionar buenos modelos para hacer futuras investigaciones con agentes novedosos. Se debe alentar a los pacientes a considerar los ensayos de investigación que sean apropiados cuando los tratamientos estándar no brinden un alivio completo de los síntomas.

Tratamientos que no deben ofrecerse: Aparte de identificar los tratamientos que parecen beneficiar a un subconjunto significativo de pacientes, el Panel también identificó tratamientos que parecen carecer de eficacia o que están acompañados de perfiles de EA inaceptables u otras consecuencias negativas conocidas. A juicio del Panel, los riesgos y las cargas de los tratamientos enumerados a continuación superan sus beneficios y no deben ofrecerse.

Recomendación 23.

No se debe ofrecer la administración de antibióticos orales a largo plazo. *Estándar*

Discusión. Antibióticos a largo plazo (*Fuerza probatoria - Grado B*). Un ECA reportó que un protocolo de 18 semanas de administración secuencial de antibióticos dio como resultado que el 20% del grupo de tratamiento informara una mejoría de los síntomas del 50% o más en comparación con el 16% del grupo de placebo, una diferencia no significativa.¹⁹⁶ Los EA fueron los típicos de la administración de antibióticos a largo plazo (p. ej., alteraciones gastrointestinales, infecciones vaginales, náuseas, mareos). Usando protocolos menos intensivos, dos estudios observacionales reportaron tasas de eficacia más altas del 45% y 47% .^{197,198} Dados los resultados no significativos del ECA y los peligros potenciales asociados a la administración de antibióticos a largo plazo en general (p. ej., fomento de organismos resistentes a los

antibióticos), el Panel consideró que el tratamiento con antibióticos está contraindicado en pacientes a los que previamente se les han administrado antibióticos sin eficacia y que presentan un urocultivo negativo. Este Estándar no está destinado a prevenir la administración de antibióticos a pacientes que no han recibido tratamiento con antibióticos previamente; se centra en prevenir la administración de antibióticos repetida o crónica a los pacientes en los que no se obtuvo alivio en un curso inicial. Este Estándar tampoco tiene la intención de prevenir la administración profiláctica de antibióticos (p. ej., por las noches durante varios meses) a pacientes que presentan infecciones urinarias recurrentes y síntomas que indiquen SDV/CI entre infecciones.

Recomendación 24.

No se debe ofrecer la instilación intravesical del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) fuera del contexto de los estudios de investigación. *Estándar*

Discusión. Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intravesical (*Fuerza probatoria - Grado B*). La instilación intravesical de BCG se asocia a una eficacia sólo no significativamente mayor que la del placebo en el contexto de EA potencialmente graves con datos de seguimiento a largo plazo que indican que no hay diferencias entre los pacientes tratados con BCG y con placebo. Este tratamiento no se debe ofrecer. Este Estándar se basa en los resultados de dos ECA reportados en cuatro artículos. Un ECA reportó una tasa de respuesta no significativamente mayor en 15 pacientes tratados con BCG en comparación con 15 pacientes tratados con placebo (60% frente a 27%) a los ocho meses de seguimiento y todos los pacientes reportaron uno o más efectos adversos.¹⁹⁹ El segundo ECA reportó en una muestra mucho más grande (131 pacientes con BCG, 134 pacientes con placebo) que no hubo diferencias en la tasa de respuesta entre los grupos de tratamiento (21% en el grupo de BCG en comparación con 12% en los grupos de placebo) a los siete meses y el 95% de los pacientes de cada grupo reportó al menos un EA.²⁰⁰ A los pacientes que no respondieron de ambos grupos se les ofreció el BCG sin enmascaramiento y ambos grupos experimentaron una tasa de respuesta del 18% a los siete meses.²⁰¹ Se siguió a los pacientes que respondieron al BCG y placebo durante 17 meses; el 86% de los que respondieron al BCG y el 75% de los que respondieron al placebo reportaron que seguían mejorando, una diferencia no significativa.²⁰² El Panel interpretó estos datos para indicar que el tratamiento con el BCG no es confiablemente más efectivo que el tratamiento con placebo en el contexto de EA potencialmente significativos. Los EA mortales son posibles cuando hay exposición al BCG y se han detallado en la literatura sobre el cáncer de vejiga (p. ej., sepsis y otros EA graves, incluida la muerte).²⁰³⁻²⁰⁶ Por estas razones, el Panel consideró que los riesgos/cargas del BCG superan sus beneficios para los pacientes de SDV/CI en situaciones de atención clínica de rutina; la administración del BCG en este grupo de pacientes debe restringirse a los contextos de investigación.

Recomendación 25.

No se debe ofrecer hidrodistensión de alta presión y larga duración. *Recomendación.*

Discusión. Hidrodistensión de alta presión y larga duración (*Fuerza probatoria - Grado C*). La hidrodistensión de alta presión (p. ej., más de 80 a 100 cm H₂O), de larga duración (p. ej., más de 10 minutos) se asocia a una mayor frecuencia de EA graves (p. ej., ruptura de la vejiga, sepsis) sin un aumento constante del beneficio; esta forma de hidrodistensión no se debe ofrecer. Esta Recomendación

se basa en los resultados de tres estudios observacionales que utilizaron presión alta (p. ej., presión arterial sistólica, presión arterial media) y/o larga duración (p. ej., intervalos repetidos de 30 minutos, 3 horas de forma continua).²⁰⁷⁻²⁰⁹ La tasas de eficacia de estos estudios oscilaron entre el 22% y el 67% y todos reportaron al menos un caso de ruptura de la vejiga. Dada la falta de eficacia predecible en el contexto de los EA graves, los riesgos/cargas de este tipo de hidrodistensión superan los beneficios; el Panel recomienda que no se ofrezca este tratamiento.

Recomendación 26.

No se debe ofrecer la administración sistémica (oral) de glucocorticoides a largo plazo.

Recomendación.

Discusión. Administración sistémica de glucocorticoides a largo plazo (*Fuerza probatoria - Grado C*). La administración sistémica de glucocorticoides a largo plazo no se debe ofrecer como tratamiento primario para los síntomas de SDV/CI. Esta Recomendación se basa en los resultados de dos estudios observacionales^{210,211}. Aunque se reportaron altas tasas de eficacia (47 a 64%), dado el tamaño extremadamente pequeño de la muestra combinada de menos de 30 pacientes, los EA relativamente graves (p. ej., nueva aparición de diabetes, exacerbación de la diabetes existente, neumonía con shock séptico, aumento de la presión arterial) y los riesgos conocidos del uso sistémico de los glucocorticoides a largo plazo, los riesgos/cargas superan claramente los beneficios y el Panel recomienda que este tratamiento no se use a largo plazo. Esta Recomendación no excluye el uso del tratamiento con glucocorticoides a corto plazo para controlar las exacerbaciones de los síntomas.

Investigación futura

Los pacientes con SDV/CI constituyen una población que anteriormente ha sido poco reconocida y desatendida y necesita un tratamiento médico adecuado. Durante los últimos 20 años, se han realizado importantes esfuerzos dirigidos a comprender la etiología y los desafíos terapéuticos de esta enfermedad. Estos esfuerzos fueron encabezados por grupos de apoyo a pacientes de los Estados Unidos que han instado a los Institutos Nacionales de Salud a financiar estudios de investigación para comprender mejor la fisiopatología del SDV/CI, así como estudios clínicos para identificar los métodos de tratamiento válidos.

El tratamiento de los pacientes con SDV/CI presenta un desafío significativo en la práctica clínica. Los métodos de tratamiento pueden ser locales (dirigidos a la vejiga) o sistémicos, van desde el tratamiento del comportamiento hasta el farmacológico y pueden incluir muchos tipos de tratamientos complementarios destinados a optimizar la calidad de vida. Aunque en los estudios clínicos existen datos científicos que respaldan ciertos métodos de tratamiento para los pacientes, la pregunta sin resolver en la práctica clínica sigue siendo: "¿Quién es el paciente ideal para un método de tratamiento dado?" Por lo tanto, el tratamiento del SDV/CI a menudo requiere el método de ensayo y error.

El SDV/CI, que originalmente se consideraba una enfermedad de la vejiga, ahora se ha reconocido como un síndrome de dolor crónico^{28, 212-214}. Existe una cantidad creciente de artículos en la literatura que demuestra que los diferentes síndromes de dolor visceral, así como los síndromes de dolor en otras regiones corporales y otras enfermedades sistémicas a menudo ocurren juntos en el mismo paciente. Por

lo tanto, los esfuerzos por comprender la fisiopatología y diseñar modalidades terapéuticas han cambiado recientemente pasando de un enfoque basado en los órganos a un enfoque más global ⁹². En vista de este nuevo paradigma, el NIDDK ha financiado la Red de Investigación sobre el Enfoque Multidisciplinario para el Estudio del Dolor Pélvico Crónico (MAPP) (www.mappnetwork.org). La red MAPP se centra en un enfoque más amplio para el estudio del SDV/CI y PC/CDPC que el realizado anteriormente. En seis Sitios de Descubrimiento se están llevando a cabo una amplia gama de proyectos de descubrimiento científico, que van más allá de los esfuerzos tradicionales anteriores que se centraban en la vejiga y la próstata. Las investigaciones incluyen la relación entre SDV/CI, PC/CDPC y otras afecciones de dolor crónico (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome del intestino irritable), estudios epidemiológicos innovadores, búsqueda de biomarcadores clínicamente importantes, investigación de bacterias, virus y otros agentes causantes o exacerbantes de las infecciones, nuevos estudios de imágenes cerebrales y estudios en animales para comprender mejor la fisiopatología de estos síndromes a menudo incapacitantes.

A medida que se amplía la definición de SDV/CI, el diseño de ensayos clínicos para esta afección se vuelve más complejo y desafiante. Los primeros ensayos clínicos han inscrito participantes según los criterios de investigación del NIDDK para la CI.²¹⁵ Sin embargo, el resultado de este enfoque fue que se excluyera dos tercios de los sujetos potenciales desde el principio.^{5,30} Además, normalmente los pacientes con SDV/CI y comorbilidades han sido excluidos de los ensayos clínicos.¹⁹⁵ Si bien existe la necesidad de inscribir una población de pacientes más homogénea en la investigación clínica, este enfoque genera preocupaciones sobre la relevancia clínica de tales estudios para la población de SDV/CI verdaderamente heterogénea. Existen dos estrategias que pueden resultar útiles para hacer avanzar en el campo. Primero, los criterios de ingreso a estos ensayos podrían ser lo más amplios posible para mejorar la capacidad de generalizar los resultados y permitir el análisis de subgrupos.¹⁹⁶ En segundo lugar, los subgrupos clínicamente importantes podrían identificarse *a priori* y evaluarse respecto de las respuestas al tratamiento. En los ensayos futuros será importante realizar un seguimiento de las comorbilidades para hacer el diseño de los ensayos clínicos, ya sea con el propósito de hacer análisis de los subgrupos *post hoc* o de reclutar subgrupos *a priori*, ya que los mecanismos neuropatofisiológicos de los pacientes con SDV/CI con diferentes comorbilidades es probable que sean diferentes.^{26,33,35,216,217}

Un tema clave para el diseño de ensayos clínicos futuros será identificar criterios objetivos clínicamente relevantes para la inscripción de pacientes, y esto sigue siendo un desafío, que ha retrasado un enfoque más agresivo de la industria farmacéutica para identificar nuevas vías de tratamiento para esta afección. Un marcador de orina validado para SDV/CI sería una gran ventaja en este trastorno, ya que proporcionaría un criterio objetivo para la inscripción de participantes y permitiría la subclasificación de varios subgrupos de BPS.

El segundo gran desafío en el diseño de los ensayos clínicos sigue siendo la selección de las medidas de los resultados.¹⁹⁵ Muchos pacientes tienen períodos de exacerbaciones y de remisión. En otros pacientes, los síntomas se vuelven más graves y frecuentes con el tiempo. Por lo tanto, es difícil establecer un punto de referencia para los síntomas durante un período de observación más largo. Algunos investigadores han propuesto rodear este problema evaluando la respuesta a un estímulo visceral doloroso evocado, como la distensión de la vejiga, ya sea en voluntarios normales o en sujetos con dolor visceral²¹⁸. Los estudios que evalúan la respuesta a un estímulo visceral evocado se pueden utilizar para predecir la respuesta al dolor visceral espontáneo, ya que es probable que los mecanismos neurofisiológicos sean diferentes. En el

pasado, se han utilizado cuestionarios para evaluar la respuesta global o los síntomas individuales relacionados con el SDV/CI. Sin embargo, como la definición del SDV/CI parece expandirse de una enfermedad de la vejiga a un síndrome de dolor crónico, será necesario desarrollar nuevas medidas de los resultados que sean confiables. De nuevo, un biomarcador sería una medida ideal del resultado, si midiera la presencia del SDV/CI y los cambios del biomarcador reflejaran la respuesta al tratamiento. Muchos pacientes con SDV/CI también padecen otras afecciones de dolor crónico. Las medidas de los resultados de los ensayos clínicos deben realizar un seguimiento de estas comorbilidades, de modo que se puedan identificar los diferentes subgrupos de pacientes con SDV/CI y clasificar adecuadamente a los que responden frente a los que no.

La cistitis intersticial solo ha sido reconocida como un problema de salud de alta prevalencia en los últimos 20 años. Los datos sobre la progresión, remisión y prevención de esta enfermedad son muy limitados y sabemos muy poco sobre los factores de riesgo que conducen a desarrollar síntomas asociados a lo largo del tiempo. Actualmente, los pacientes son tratados con una variedad de medicamentos diferentes y otras intervenciones de tratamiento de manera empírica por diferentes médicos. Existe una necesidad urgente de crear un registro a largo plazo de estos pacientes para seguirlos durante varias décadas de forma prospectiva. Dicho registro proporcionará información sobre el curso natural de la enfermedad y la información sobre las intervenciones de tratamiento que se consideren efectivas podría constituir la base de futuros ensayos clínicos.²¹⁹

Aunque el progreso en el desarrollo de tratamientos específicos para el SDV/CI ha sido lento, estos son tiempos atractivos para desarrollar nuevos objetivos de tratamiento.²²⁰ La modulación de las vías nociceptivas viscerales puede ocurrir en sitios periféricos, espinales y supraespinales y existe una amplia variedad de posibles objetivos farmacológicos. Los compuestos que aciertan en varios objetivos pueden ser la mejor opción para el tratamiento exitoso a corto plazo, evaluando cuidadosamente los beneficios de cada uno de forma secuencial. Sin embargo, existen pruebas emergentes de que se puede lograr un enfoque más refinado.²²¹ Además, se necesita investigación sobre los factores antiproliferativos (APF) como una posible vía terapéutica para el tratamiento del SDV/CI. La APF es una proteína Frizzled 8 secretada por las células epiteliales de la vejiga de los pacientes con SDV/CI. Inhibe la proliferación de las células uroepiteliales al disminuir el factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF).²²² Se ha demostrado que el APF es un biomarcador sensible y específico para SDV/CI frente a los controles.²²² Se ha especulado que la supresión del APF de la proliferación de células uroepiteliales después de una lesión de la vejiga puede ocasionar el SDV/CI clínico, y la inhibición del APF puede ser un tratamiento o prevención eficaz,²²³ pero se necesitan más investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hsu C and Sandford BA: The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. Practical Assessment, Research & Evaluation 2007; **12**: 1.
2. Higgins JDA: Assessing quality of included studies in Cochrane Reviews. The Cochrane Collaboration Methods Groups Newsletter 2007; **11**.

3. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the Cutting Edge: a review and analysis of evidence reporting and grading: the recommendations of the American Urological Association. *British Journal of Urology- International* 2009; **104**: 294.
4. Hanno P and Dmochowski R: Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourology and Urodynamics* 2009; **28**: 274.
5. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y et al: The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 1999; **161**: 553.
6. Clemens JQ, Joyce GF, Wise M et al: Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. In: *Urologic Diseases in America*. Edited by M. S. Litwin and C. S. Saigal. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2007
7. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H et al: Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol* 2002; **168**: 139.
8. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC et al: Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol* 2005; **173**: 98.
9. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW et al: Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol* 2007; **177**: 1390.
10. Lifford KL and Curhan GC: Prevalence of Painful Bladder Syndrome in Older Women. *Urology* 2009; **73**: 494.
11. Temml C, Wehrberger C, Riedl C et al: Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol* 2007; **51**: 803.
12. Berry SH et al: Development, validation and testing of an epidemiological case definition of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010; **183**: 1848.
13. Berry SH et al: Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol* 2011; **186**: 540.
14. Suskind AM et al: The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: Results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Male Study. *J Urol* 2013; **189**: 141.
15. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ et al: Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol* 1999; **161**: 549.
16. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE et al: Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. *BJU Int* 2003; **91**: 181.
17. Porru D, Politano R, Gerardini M et al: Different clinical presentation of interstitial cystitis syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; **15**: 198.
18. Warren JW, Brown J, Tracy JK et al: Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology* 2008; **71**: 444.

19. Warren JW, Diggs C, Brown V et al: Dysuria at onset of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome in women. *Urology* 2006; **68**: 477.
20. Driscoll A and Teichman JM: How do patients with interstitial cystitis present? *J Urol* 2001; **166**: 2118.
21. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE et al: Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007; **70**: 16.
22. Buffington CA: Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol* 2004; **172**: 1242.
23. Warren JW, Howard FM, Cross RK et al: Antecedent Nonbladder Syndromes in Case-Control Study of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Urology* 2009; **73**: 52.
24. Talati A, Ponniah K, Strug LJ et al: Panic Disorder, Social Anxiety Disorder, and a Possible Medical Syndrome Previously Linked to Chromosome 13. *Biological psychiatry* 2008; **63**: 594.
25. Weissman MM, Gross R, Fyer A et al: Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2004; **61**: 273.
26. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D et al: The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *Journal of Psychiatric Research* 1997; **31**: 125.
27. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V et al: Interstitial cystitis: Unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 1997; **49**: 52.
28. Aaron LA and Buchwald D: A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 868.
29. Bade J, Ishizuka O, Yoshida M: Future research needs for the definition/diagnosis of interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003; **10 Suppl**: S31.
30. Payne CK, Terai A, Komatsu K: Research criteria frente a clinical criteria for interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003; **10 Suppl**: S7.
31. Homma Y, Ueda T, Tomoe H et al: Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *International Journal of Urology* 2009; **16**: 597.
32. Philip J, Willmott S and Irwin P: Interstitial cystitis frente a detrusor overactivity: a comparative, randomized, controlled study of cystometry using saline and 0.3 M potassium chloride. *J Urol* 2006; **175**: 566.
33. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A et al: Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2002; **167**: 1763.
34. Rothrock NE, Lutgendorf SK and Kreder KJ: Coping strategies in patients with interstitial cystitis: relationships with quality of life and depression. *J Urol* 2003; **169**: 233.
35. Clemens JQ, Brown SO and Calhoun EA: Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol* 2008; **180**: 1378.
36. Nickel JC, Christopher KP, John F et al: The Relationship Among Symptoms, Sleep

- Disturbances and Quality of Life in Patients With Interstitial Cystitis. *J Urol* 2009; **181**: 2555.
37. Nickel JC, Dean AT, Michel P et al: Psychosocial Phenotyping in Women With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Case Control Study. *The Journal of urology* 2010; **183**: 167.
 38. Michael YL, Kawachi I, Stampfer MJ et al: Quality of life among women with interstitial cystitis. *J Urol* 2000; **164**: 423.
 39. Berry SH, Hayes RD, Suttorp M et al: Health-related quality of life impact of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and other symptomatic disorders. Abstract Only. *J Urol* 2009; **181**: 90.
 40. Nickel JC, Parsons CL, Forrest J et al: Improvement in sexual functioning in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Sex Med* 2008; **5**: 394.
 41. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ et al: Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case-control study. *Urology* 2007; **70**: 543.
 42. Tincello DG and Walker AC: Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; **118**: 91.
 43. Nickel JC, Tripp D, Teal V et al: Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2007; **177**: 1832.
 44. Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TLJ et al: Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2009; **43**: 212.
 45. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC et al: Costs of interstitial cystitis in a managed care population. *Urology* 2008; **71**: 776.
 46. Payne CK, Joyce GF, Wise M et al: Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *J Urol* 2007; **177**: 2042.
 47. Clemens JQ, Talar M and Elizabeth AC: Comparison of Economic Impact of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Urology* 2009; **73**: 743.
 48. Wu EQ, Birnbaum H, Mareva M et al: Interstitial Cystitis: Cost, Treatment and Co-morbidities in an employed population. *Pharmacoeconomics* 2006; **24**: 55.
 49. Fitzgerald MP, Koch D and Senka J: Visceral and cutaneous sensory testing in patients with painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2005; **24**: 627.
 50. Warren JW, Meyer WA, Greenberg P et al: Using the International Continence Society's definition of painful bladder syndrome. *Urology* 2006; **67**: 1138.
 51. Sirinian E and Payne CK: Correlation of symptoms between 2 instruments among interstitial cystitis patients. *Urology* 2001; **57**: 124.
 52. Diggs C, Meyer WA, Langenberg P et al: Assessing urgency in interstitial cystitis/ painful bladder syndrome. *Urology* 2007; **69**: 210.

53. Greenberg P, Tracy JK, Meyer WA et al: Short interval between symptom onset and medical care as an indication of rapid onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2007; **100**: 599.
54. Hand JR: Interstitial Cystitis. *J Urol* 1949; **61**: 291.
55. Hanno P, Landis JR, Matthews-Cook Y et al: The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institute of Health Interstitial Cystitis Database Study. *J Urol* 1992; **161**: 552.
56. Forrest JB and Vo Q: Observations on the presentation, diagnosis, and treatment of interstitial cystitis in men. *Urology* 2001; **57**: 26.
57. Forrest JB and Schmidt S: Interstitial cystitis, chronic nonbacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men: a common and frequently identical clinical entity. *J Urol* 2004; **172**: 2561.
58. Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC: NIH Consensus Definition and Classification of Prostatitis. *JAMA* 1999; **282**: 236.
59. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ et al: The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index: development and validation of a new outcome measure. *J Urol* 1999; **162**: 369.
60. Miller JL, Rothman I, Bavendam TG et al: Prostatodynia and interstitial cystitis: one and the same? *Urology* 1995; **45**: 587.
61. Nickel JC: Interstitial cystitis: a chronic pelvic pain syndrome. *Med Clin North Am* 2004; **88**: 467.
62. Johnson JE and Johnson KE: Ambiguous chronic illness in women: community health nursing concern. *J Community Health Nurs* 2006; **23**: 159.
63. Striker GE: KUH notes. *J Urol* 1989; **142**: 139.
64. Wein AJ, Hanno PM and Gillenwater JY: Interstitial Cystitis: an introduction to the problem. In: *Interstitial Cystitis*. Edited by P. M. Hanno, D. R. Staskin, R. J. Krane y col. London: Springer-Verlag, pp. 3-15, 1990
65. Sant GR and Hanno PM: Interstitial cystitis: current issues and controversies in diagnosis. *Urology* 2001; **57**: 82.
66. Stanford EJ, Mattox TF, Parsons JK et al: Prevalence of benign microscopic hematuria among women with interstitial cystitis: implications for evaluation of genitourinary malignancy. *Urology* 2006; **67**: 946.
67. Tissot WD, Diokno AC and Peters KM: A referral center's experience with transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis. *J Urol* 2004; **172**: 478.
68. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P et al: Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; **53**: 60.
69. Weiss JM: Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol* 2001; **166**: 2226.

70. Mazurick CA and Landis JR: Evaluation of repeat daily voiding measures in the National Interstitial Cystitis Data Base Study. *J Urol* 2000; **163**: 1208.
71. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Jr. et al: The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997; **49**: 58.
72. Melzack R: The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; **30**: 191.
73. Irwin PP, Takei M and Sugino Y: Summary of the Urodynamics Workshops on IC Kyoto, Japan. *Int J Urol* 2003; **10 Suppl**: S19.
74. Parsons LC, Greenberger M, Gabal L et al: The Role of Urinary Potassium in the Pathogenesis and Diagnosis of Interstitial Cystitis. *The Journal of urology* 1998; **159**: 1862.
75. Teichman JM and Nielsen-Omeis BJ: Potassium leak test predicts outcome in interstitial cystitis. *J Urol* 1999; **161**:1791.
76. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M et al: Potassium sensitivity test (PST) as a measurement of treatment efficacy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a prospective study with cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium. *Neurourol Urodyn* 2007; **26**: 267.
77. Gupta SK: Re: Daha LK, Riedl CR, Lazar D, Hohlbrugger G, Pfluger H. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol* 2005; 47: 393-7. *Eur Urol* 2005; **48**: 534.
78. Hunner G: A rare type of bladder ulcer. Further notes, with a report of eighteen cases. *JAMA* 1918; **70**: 203.
79. Nigro DA, Wein AJ, Foy M et al: Associations among cystoscopic and urodynamic findings for women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997; **49**: 86.
80. Chung MK, Chung RP and Gordon D: Interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain: The 'Evil Twins' syndrome. *JSLS* 2005; **9**: 25.
81. Paulson JD and Delgado M: Chronic pelvic pain: the occurrence of interstitial cystitis in a gynecological population. *JSLS* 2005; **9**: 426.
82. Waxman JA, Sulak PJ and Kuehl TJ: Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol* 1998; **160**: 1663.
83. Turner KJ and Stewart LH: How do you stretch a bladder? A survey of UK practice, a literature review, and a recommendation of a standard approach. *Neurourol Urodyn* 2005; **24**: 74.
84. FitzGerald M, Brensinger C, Brubaker L et al: What is the pain of interstitial cystitis like? *International Urogynecology Journal* 2006; **17**: 69.
85. Shear S and Mayer R: Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis. *Urology* 2006; **68**: 253.
86. Kuo HC, Chang SC and Hsu T: Urodynamic findings in interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 1992; **91**: 694.
87. Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B et al: A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related

- painful bladder disease. *J Urol* 1987; **138**: 503.
88. Hillelsohn, JH et al: Fulguration for Hunner ulcers: Long-term clinical outcomes. *J Urol* 2012; **188**: 2238.
 89. Kirkemo A, Peabody M, Diokno AC et al: Associations among urodynamic findings and symptoms in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997; **49**: 76.
 90. Steinkohl WB and Leach GE: Urodynamic findings in interstitial cystitis. *Urology* 1989; **34**: 399.
 91. Link C, Pulliam S, Hanno P et al: Prevalence and psychosocial correlates of symptoms suggestive of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol* 2008; **180**: 599.
 92. NIDDK: National Institute of Health Defining the urologic chronic pelvic pain syndromes: a new beginning. Bethesda, MD, 2008.
 93. Probert KJ, Schaeffer AJ, Brensinger CM et al: A prospective study of interstitial cystitis: results of longitudinal followup of the interstitial cystitis data base cohort. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *J Urol* 2000; **163**: 1434.
 94. Rovner E, Probert KJ, Brensinger C et al: Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology* 2000; **56**: 940.
 95. Carrico DJ, Peters KM and Diokno AC: Guided imagery for women with interstitial cystitis: results of a prospective, randomized controlled pilot study. *J Altern Complement Med* 2008; **14**: 53.
 96. Foster HE, Kreder K, Fitzgerald MP et al: Effect of amitriptyline on symptoms in newly diagnosed patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010; **183**: 1853.
 97. Hsieh TF, Yu KJ and Lin SY: Possible application of Raman microspectroscopy to verify the interstitial cystitis diagnosis after potassium sensitivity test: phenylalanine or tryptophan as a biomarker. *Dis Markers* 2007; **23**: 147.
 98. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM et al: Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol* 2007; **178**: 145.
 99. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ et al: Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. *Urology* 2001; **57**: 422.
 100. Sengupta JN: Visceral Pain: The Neurophysiological Mechanism. In: *Sensory Nerves*, pp. 31-74, 2009
 101. Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE et al: Stress and symptomatology in patients with interstitial cystitis: a laboratory stress model. *J Urol* 2000; **164**: 1265.
 102. Anderson RU, Wise D, Sawyer T et al: Integration of myofascial trigger point release and paradoxical relaxation training treatment of chronic pelvic pain in men. *J Urol* 2005; **174**: 155.
 103. Clemens JQ, Nadler RB, Schaeffer AJ et al: Biofeedback, pelvic floor reeducation, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2000; **56**: 951.

104. Cornel EB, van Haarst EP, Schaarsberg RW et al: The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. *Eur Urol* 2005; **47**: 607.
105. FitzGerald MP, Anderson RU, Potts J et al: Randomized Multicenter Feasibility Trial of Myofascial Physical Therapy for the Treatment of Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes. *The Journal of urology* 2009; **182**: 570.
106. Oyama IA, Rejba A, Lukban JC et al: Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology* 2004; **64**: 862.
107. Fitzgerald, MP et al: Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) and pelvic floor tenderness. *J Urol* 2012; **187**: 2113.
108. FitzGerald MP and Kotarinos R: Rehabilitation of the short pelvic floor. II: Treatment of the patient with the short pelvic floor. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; **14**: 269.
109. Chong M and Hester J: Pharmacotherapy for neuropathic Pain with Special Reference to Urogenital Pain. In: *Urogenital Pain in Clinical Practice*. Edited by A. Baranowski, P. Abrams, M. Fall New York: Informa Healthcare USA, Inc., p. 427, 2008
110. Wesselmann U: Interstitial cystitis: a chronic visceral pain syndrome. *Urology* 2001; **57**: 32.
111. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A et al: A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004; **172**: 533.
112. van Ophoven A and Hertle L: Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J Urol* 2005; **174**:1837.
113. Hanno PM, Buehler J and Wein AJ: Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 1989; **141**: 846.
114. Foster, HE et al: Effect of amitriptyline on symptoms in newly diagnosed patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010; **183**: 1853.
115. Thilagarajah R, Witherow RO and Walker MM: Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2001; **87**: 207–12.
116. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C et al: Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int* 2001; **88**: 183.
117. Seshadri P, Emerson L and Morales A: Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1994; **44**: 614.
118. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM et al: A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; **170**: 810–5.
119. Theoharides TC: Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; **21**: 113.

120. Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL et al: Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double blind placebo-controlled clinical study. *Urology* 1990; **35**: 552.
121. Parsons CL, Benson G, Childs SJ et al: A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 1993; **150**: 845.
122. Parsons CL and Mulholland SG: Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol* 1987; **138**: 513.
123. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M et al: Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005; **174**: 2235.
124. Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R et al: Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol* 1987; **138**: 508.
125. Perez-Marrero R, Emerson LE and Feltis JT: A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988; **140**: 36.
126. Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Urol* 2000; **164**: 1912.
127. Barker SB, Matthews PN and Philip PF et al: Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of chronic inflammatory bladder disease. *Br J Urol* 1987; **59**: 142.
128. Biggers RD: Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis. *Urology* 1986; **28**: 10.
129. Rossberger J, Fall M and Peeker R: Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scand J Urol Nephrol* 2005; **39**: 73.
130. Gafni-Kane, A et al: Measuring the success of combined intravesical dimethyl sulfoxide and triamcinolone for treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2013; **24**: 303.
131. Gallego-Vilar, D et al: Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: A prospective randomized, comparative study. *Urol Int* 2013; **90**: 411.
132. Hung, MJ et al: Risk factors that affect the treatment of interstitial cystitis using intravesical therapy with a dimethyl sulfoxide cocktail. *Int Urogynecol J* 2012; **23**: 1533.
133. Shalom, DF et al: Use of the pain urgency frequency (PUF) questionnaire to measure response of patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome to a treatment regimen of intravesical DMSO and 1% lidocaine solution. *J Pelvic Medicine & Surgery* 2009; **15**: 5.
134. Stav, K et al: Predictors of response to intravesical dimethyl-sulfoxide cocktail in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2012; **80**: 61.
135. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD et al: Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994; **73**: 504.

136. Kuo HC: Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001; **100**: 309.
137. Parsons CL: Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005; **65**: 45.
138. Butrick C, Sanford D, Hou Q et al: Chronic pelvic pain syndromes: clinical, urodynamic, and urothelial observations. *International Urogynecology Journal* 2009; **20**: 1047.
139. Parsons, CL et al: Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis. *J Sex Med* 2012; **9**: 207.
140. Nomiya, A et al: On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urology* 2013; doi: 10.1111/iju.12120
141. Nickel JC, Moldwin R, Lee S et al: Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int*. 2008; **103**: 910.
142. Henry R, Patterson L, Avery N et al: Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol* 2001; **165**: 1900.
143. Welk BK and Teichman JM: Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology* 2008; **71**: 67.
144. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO et al: Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 2008; **179**: 177.
145. Cole EE, Scarpero HM and Dmochowski RR: Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn* 2005; **24**: 638.
146. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM et al: Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol* 2007; **177**: 556.
147. Ottem DP and Teichman JM: What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005; **66**: 494.
148. Aihara, K et al: Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: Safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol* 2009; **16**: 947.
149. Hsieh, CH et al: Hydrodistention plus bladder training frente a hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *Taiwanese J Obstetrics & Gynecology* 2012; **51**: 591.
150. Malloy TR, Shanberg AM: Laser therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; **21**:141.
151. Jhang, JF et al: Characteristics and electrocauterization of Hunner's lesions associated with bladder pain syndrome. *Urological Science* 2013; **24**: 51.
152. Payne, RA et al: Endoscopic ablation of Hunner's lesions in interstitial cystitis patients. *CUAJ* 2009; **3**: 473.

153. Rofeim O, Hom D, Freid RM et al: Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2001; **166**: 134.
154. Shanberg AM, Baghdassarian R and Tansey LA: Treatment of interstitial cystitis with the neodymium-YAG laser. *J Urol* 1985; **134**: 885.
155. Cox M, Klutke JJ and Kutlke CG: Assessment of patient outcomes following submusocal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis. *Can J Urol* 2009; **16**: 4536.
156. Kenalog-40.
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=18586>. Accessed December 5, 2014.
157. Smith JL: Case of the month. Interstitial cystitis. *JAAPA* 2004; **17**: 48.
158. Liu HT and Kuo HC: Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 2007; **70**: 463.
159. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM et al: Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol* 2006; **49**: 704.
160. Ramsay AK, Small DR and Conn IG: Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon* 2007; **5**: 331.
161. Giannantoni A, Porena M, Costantini E et al: Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol* 2008; **179**: 1031.
162. Kuo HC: Preliminary results of suburothelial injection of botulinum a toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int* 2005; **75**: 170.
163. Kuo, HC & Chancellor, MB: Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009; **104**: 657.
164. Kuo, HC: Repeated onabotulinumtoxin-A injections provide better results than single injection in treatment of painful bladder syndrome. *Pain Physician* 2013; **16**: E15-23.
165. Kuo, HC: Repeated intravesical onabotulinumtoxinA injections are effective in treatment of refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Clin Pract* 2013; **67**: 427-434.
166. Lee, CL & Kuo, HC: Intravesical botulinum toxin A injections do not benefit patients with ulcer type interstitial cystitis. *Pain Physician* 2013; **16**: 109.
167. Pinto, R et al: Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010; **58**: 360.
168. Pinto, R et al: Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin A in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *J Urol* 2012; **189**: 548.
169. Chung, SD et al: Intravesical onabotulinumtoxinA injections for refractory painful bladder syndrome. *Pain Physician* 2012; **15**: 197.

170. Giannantoni, A et al: Two-year efficacy and safety of botulinum A toxin intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Current Drug Delivery* 2010; **7**: 1.
171. Shie, JH et al: Immunohistochemical evidence suggest repeated intravesical application of botulinum toxin A injections may improve treatment efficacy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BJU Int* 2012; doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11466.x
172. Peters KM, Feber KM and Bennett RC: A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int* 2007; **100**: 835.
173. Comiter CV: Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2003; **169**: 1369.
174. Steinberg AC, Oyama IA and Whitmore KE: Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007; **69**: 441.
175. Gajewski, JB & Al-Zahrani, AA: The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU Int* 2010; **107**: 1258.
176. Ghazwani, YQ et al: Efficacy of sacral neuromodulation in treatment of bladder pain syndrome: Long-term follow-up. *Neurourol and Urodyn* 2011; **30**: 1271.
177. Marinkovic, SP et al: Minimum 6-year outcomes for interstitial cystitis treated with sacral neuromodulation. *Int Urogynecol J* 2011; **22**: 407.
178. Powell, CR & Kreder, KJ: Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *J Urol* 2010; **183**: 173.
179. Elhilali MM, Khaled SM, Kashiwabara T et al: Sacral neuromodulation: Long- term experience of one center. *Urology* 2005; **65**: 1114.
180. Peters KM and Konstandt D: Sacral neuromodulation decreases narcotic requirements in refractory interstitial cystitis. *BJU International* 2004; **93**: 777.
181. Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H et al: Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol* 1996; **155**: 1591.
182. Sairanen J, Forsell T and Ruutu M: Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 2004; **171**: 2138.
183. Forrest, JB et al: Cyclosporine A for refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Experience of 3 tertiary centers. *J Urol* 2012; **188**: 1186.
184. Ehren, I et al: Nitric oxide as a marker for evaluation of treatment effect of cyclosporine A in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis type 3C. *Scan J Urol* 2013; **47**: 503.
185. Linn JF, Hohenfellner M, Roth S et al: Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *J Urol* 1998; **159**: 774.
186. Chakravarti A, Ganta S, Somani B et al: Caecocystoplasty for intractable interstitial cystitis: long-term results. *Eur Urol* 2004; **46**: 114.

187. Christmas TJ, Smith GL and Rode J: Detrusor myopathy: an accurate predictor of bladder hypocompliance and contracture in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1996; **78**: 862.
188. van Ophoven A, Oberpenning F and Hertle L: Long-term results of trigone- preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol* 2002; **167**: 603.
189. Rossberger J, Fall M, Jonsson O et al: Long-term results of reconstructive sur- gery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology* 2007; **70**: 638.
190. Hughes OD and Kynaston HG, Jenkins BJ et al: Substitution cystoplasty for intractable interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995; **76**: 172.
191. Webster GD and Maggio MI: The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. *J Urol* 1989; **141**: 287.
192. Webster G, MacDiarmid S, Timmons S et al: Impact of urinary diversion procedures in the treatment of interstitial cystitis and chronic bladder pain. *Neurourol Urodyn* 1992; **11**: 417.
193. Andersen, AV et al: Long-term experience with surgical treatment of selected patient with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol and Nephrol* 2012; **46**: 284.
194. Lotenfoe RR, Christie J, Parsons A et al: Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. *J Urol* 1995; **154**: 2039.
195. ProPERT KJ, Payne C, Kusek JW et al: Pitfalls in the design of clinical trials for interstitial cystitis. *Urology* 2002; **60**:742.
196. Warren JW, Horne LM, Hebel JR et al: Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000; **163**: 1685.
197. Parziani S, Costantini E, Petroni PA et al: Urethral syndrome: clinical results with antibiotics alone or combined with estrogen. *Eur Urol* 1994; **26**: 115.
198. Weinstock LB, Klutke CG and Lin HC: Small intestinal bacterial overgrowth in patients with interstitial cystitis and gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 2008; **53**: 1246.
199. Peters K, Diokno A, Steinert B et al: The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double- blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol* 1997; **157**: 2090.
200. Mayer R, ProPERT KJ, Peters KM et al: A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treat- ment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005; **173**: 1186.
201. ProPERT KJ, Mayer R, Nickel JC et al: Did patients with interstitial cystitis who failed to respond to initial treatment with bacillus Calmette-Guerin or placebo in a randomized clinical trial benefit from a second course of open label bacillus Cal- mette-Guerin? *J Urol* 2007; **178**: 886.
202. ProPERT KJ, Mayer R, Nickel JC et al: Fol- lowup of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo. *J Urol* 2008; **179**: 552.
203. Izes JK, Bihrlle WI and Thomas CB: Corticosteroid-associated fatal mycobacterial sepsis occurring 3 years after instillation of intravesical bacillus Calmette- Guerin. *J Urol* 1993; **150**: 1948.

204. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A et al: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; **147**: 596.
205. Nadasy KA, Patel RS, Emmett M et al: Four cases of disseminated Mycobacterium bovis infection following intravesical BCG instillation for treatment of bladder carcinoma. *South Med J* 2008; **101**: 91.
206. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F et al: Sepsis and granulomatous hepatitis after bacillus Calmette-Guerin intravesical installation. *Journal of Infection* 2004; **48**: 363.
207. McCahy PJ and Styles RA: Prolonged bladder distension: experience in the treatment of detrusor overactivity and interstitial cystitis. *Eur Urol* 1995; **28**:325.
208. Glemain P, Riviere C, Lenormand L et al: Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol* 2002; **41**:79.
209. Yamada T: Significance of complications of allergic diseases in young patients with interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003; **10 Suppl**: S56.
210. Hosseini A, Ehren I and Wiklund NP: Nitric oxide as an objective marker for evaluation of treatment response in patients with classic interstitial cystitis. *J Urol* 2004; **172**: 2261.
211. Soucy F and Gregoire M: Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2005; **173**: 841.
212. Abrams P, Baranowski A, Berger RE et al: A New Classification is Needed for Pelvic Pain Syndromes: Are Existing Terminologies of Spurious Diagnostic Authority Bad for Patients? *The Journal of urology* 2006; **175**: 1989.
213. Baranowski A, Abrams P and Berger R: Urogenital pain – time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management. *Eur Urol* 2008; **53**: 33.
214. Wessellmann U: Guest Editorial: Pain- the neglected aspect of visceral pain. *Eur J Pain* 1999; **3**: 189.
215. Gillenwater JY and Wein AJ: Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* 1988; **140**: 203.
216. Fan YH, Lin ATL, Wu HM et al: Psychological profile of Taiwanese interstitial cystitis patients. *Int J Urol* 2008; **15**: 416.
217. van de Merwe JP: Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Urol* 2007; **4**: 484.
218. Ness TJ, Richter HE, Varner RE et al: A psychophysical study of discomfort produced by repeated filling of the urinary bladder. *Pain* 1998; **76**: 61.
219. NURA: National Urology Research Agenda: American Urological Association Foundation, 2010
220. Wessellmann U, Baranowski AP, Börjeson M et al: Emerging therapies and novel approaches to visceral pain. In: *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, vol. In Press, Corrected Proof, 2009

221. Hobson AR and Aziz Q: Modulation of visceral nociceptive pathways. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; **7**: 593.
222. Keay S, Kleinberg M, Zhang CO et al: Bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis produce an inhibitor of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor production. *J Urol* 2000; **164**: 2112.

Keay S: Cell signaling in interstitial cystitis/painful bladder syndrome.