

## Cistitis intersticial

### Interstitial cystitis

Dres. Tejerizo, J.C.;  
Gueglio, G.

#### INTRODUCCIÓN

Como suele suceder muchas veces en Medicina, ciertas entidades hacen su irrupción en el escenario médico y luego desaparecen por años para finalmente reaparecer respaldadas con un basamento científico mucho más sólido y profundo que en su descripción original.

La cistitis intersticial (CI) fue descrita hace prácticamente un siglo (1907) por *Nitze*; sin embargo, recién en los últimos 25 años, gracias a los trabajos de *C. Lowell Parsons*, ha pasado a ocupar un lugar importante en la mente de algunos urólogos. La mayor parte de los conceptos aquí expresados fueron extraídos de sus estudios.

En los EE.UU. se calcula que existen unos 500.000-1.000.000 casos (*Jones y Nyberg*) con una prevalencia de 11 por 100.000 habitantes. A veces se denominan con otros nombres cuadros de verdaderas CI (síndrome uretral, síndrome urgencia/frecuencia, prostatitis, etc.). Es 9 veces más frecuente en la mujer y generalmente se diagnostica alrededor de los 45 años, aunque la enfermedad comienza mucho antes. Es mucho más frecuente en la raza judía. Los varones diagnosticados son muchos menos, pero es muy probable que casos de cistitis intersticial sean diagnosticados como prostatitis, prostatosis, HPB, etc.

La CI es un síndrome clínico caracterizado por un marcado incremento de la frecuencia urinaria, urgencia miccional y/o dolor abdominal o perineal. Es importante destacar que para realmente ser una CI todo esto debe darse en ausencia de infección urinaria o de cualquier otra patología conocida del aparato urinario. Durante mucho tiempo se pensó que la CI era de origen psicossomático, pero en la actualidad tal concepto está desterrado. Obviamente, cualquier paciente con síntomas urinarios severos que ni siquiera le permiten descansar por las noches, presentará un desequilibrio emocional, pero éste es consecuencia y no causa.

Un concepto importante a retener es que la CI es una "enfermedad en continuado" y que muy frecuentemente se inicia en la juventud pero, dado su carácter intermitente en las primeras fases, muchas veces se la suele no diagnosticar o aun confundir con otras afecciones que se presentan de manera similar. Si lo que predomina es la urgencia/frecuencia, muy probablemente se la confundirá con una infección bacteriana; si lo que se destaca es el dolor, muy posiblemente la paciente será enviada al ginecólogo con diagnóstico presuntivo de endometriosis, vaginitis, etc.

Otro concepto importante: la CI en sus comienzos se exacerba claramente luego de las relaciones sexuales y también antes del ciclo menstrual; se ha establecido que el 97 % de las mujeres que tienen dolor luego de mantener relaciones sexuales son portadoras de alguna forma de cistitis intersticial; las alteraciones anatómicas en esta etapa suelen ser mínimas y casi imperceptibles con los estudios habituales. El diagnóstico será imposible si el médico tratante no tiene esta entidad en su mente.

En los estadios más avanzados de la enfermedad (tal como se suele ver en los pa-

cientes añosos) la sintomatología es más florida e intensa. También puede ocurrir que el dolor sea el componente único, con lo cual la posibilidad de ser diagnosticada es mucho menor. El abanico de posibilidades sintomatológicas es enorme y no tiene esta enfermedad análisis complementarios que ayuden en el diagnóstico. Si se sospecha el diagnóstico debe iniciarse el tratamiento de inmediato, ya que las chances de mejoría (confirmando la sospecha) son muy altas.

## PATOGENIA

Existen múltiples etiologías postuladas como probables en la génesis de la cistitis intersticial: neurológicas, psicológicas, infecciosas crónicas, linfáticas, inflamaciones vasculares, autoinmunes, etc. Sin embargo, la teoría que cuenta con más aceptación es la que sugiere la existencia de un epitelio defectuoso con pérdida de la barrera hemato-urinaria (predominantemente compuesta por proteoglicanos y glicosaminas) resultando una membrana hiperpermeable. Esta hiperpermeabilidad determinaría el pasaje de pequeñas moléculas que serían las inductoras de la sintomatología; en este caso la más estudiada de las moléculas ha sido el potasio, habiéndose demostrado que su difusión a través del epitelio vesical podría estimular las terminaciones nerviosas causando los síntomas e inclusive la progresión de la enfermedad por daño tisular debido a los niveles tóxicos de este cation en el intersticio. Estudios recientes demuestran que el 78% de 466 pacientes evaluados con el test del potasio (test de *Parsons*) tuvo un test positivo, mientras que ninguno de los 43 pacientes control fue positivo.

Los polisacáridos presentes en la capa externa de las células transicionales son capaces de evitar la adherencia de bacterias, cristales, proteínas y iones. Esta propiedad se pierde ante agresiones tales como ácidos o detergentes, pero puede recuperarse cuando se agregan polisacáridos exógenos, tales como heparina o pentosanpolisulfato. El átomo de oxígeno presente en éstos se une fuertemente al agua formando una barrera y dejando a los solutos urinarios lejos de la membrana celular. Una hipótesis sostiene que algunos pacientes con CI serían portadores de una superficie polisacárida defectuosa, lo cual permitiría el pasaje de iones tóxicos hacia la membrana celular. El K<sup>+</sup> sería el ion que, atravesando el epitelio, agrediría al intersticio celular provocando finalmente su destrucción. Se sabe que la concentración urinaria del potasio va desde los 40 hasta los 150 mEq/l y que concentraciones de 15 mEq/l producen la despolarización de las terminaciones nerviosas sensitivas y de la célula muscular lisa. Altos niveles de K<sup>+</sup> en el intersticio celular producirían además la acti-

vación de otros agentes, tales como la sustancia P que provocaría la sobreestimulación de fibras del dolor.

También han sido mencionados otros factores, tales como la desgranulación de los mastocitos, la distrofia vascular simpática refleja, la inflamación de los nervios sensitivos, etc. El papel de los mastocitos parece ser de capital importancia, sobre todo en los pacientes con antecedentes de alergias y/o atopías. En estudios de experimentación se demostró que la estimulación de estas células podría provocar alteraciones en la actividad del músculo liso vesical y en la permeabilidad epitelial.

La insuficiencia vascular también determinaría una cascada de eventos que llevaría a la aparición de los síntomas. Estudios recientes sugieren que un déficit en la secreción matutina de cortisol podría ser responsable de un incremento en los síntomas de estos pacientes al no existir una adecuada respuesta antiinflamatoria.

## CUADRO CLÍNICO

Como ya fue expresado los síntomas predominantes son la urgencia miccional y un marcado incremento de la frecuencia en ausencia de infección urinaria y de otras patologías urológicas. El dolor vesical está presente hasta en un 85% de los pacientes y suele mejorar con el vaciado. La localización del mismo es variable, pudiendo ser suprapúbico, perineal, vulvar, vaginal, dorsal bajo, escrotal y hasta en los muslos.

La nicturia está presente casi en el 90% de los pacientes, aunque no en forma muy importante (1-2 veces por noche). El promedio diario de micciones es 16, pero con fines diagnósticos se considera que más de 8 micciones por día, con dolor y apremio, es sugerente de CI. No obstante, existen pacientes que llegan a miccionar más de 40 veces por día. El volumen de las micciones suele estar por debajo de los 100 ml.

Toda la sintomatología se suele exacerbar durante o después de la actividad sexual y, en las mujeres no menopáusicas, en los días previos a la menstruación.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CI debe hacerse en base al interrogatorio y a los hallazgos clínicos. Según un informe del NIH, el 90% de los pacientes con cistitis intersticial miccionan 1-2 veces por noche, 8 o más veces por día y tienen moderada urgencia. El dolor es opcional, aunque suele estar presente. De todos modos estos criterios son solo orientativos y de ninguna manera pretenden ser excluyentes. En los casos más extremos, los pacientes llegan a miccionar alrededor de 40 veces por día, con mucha urgencia y dolor.

Para establecer fehacientemente la frecuencia diaria y el volumen de cada micción es de suma utilidad el empleo de la cartilla miccional por 2 días, al comienzo de la evaluación. La misma debe ser repetida periódicamente a fin de monitorear la efectividad del tratamiento.

### Examen físico

El único dato del examen físico que está presente en el 95% de las pacientes con CI es un suave dolor en la base de la vejiga que se pone de manifiesto al palpar la pared vaginal anterior. El resto de los hallazgos es absolutamente inconstante y carecen de especificidad.

### Análisis de laboratorio

Los análisis en sangre no muestran habitualmente ninguna particularidad en los pacientes afectados por esta entidad. El sedimento urinario en la mayoría de los casos es normal y el urocultivo es negativo. La citología urinaria debe realizarse de rutina si se sospecha una atipia vesical.

### Cistoscopia

La evaluación endoscópica diagnóstica es mandatoria en todos aquellos pacientes que presenten hematuria (poco frecuente en la CI) o en aquellos pacientes mayores, en quienes es conveniente descartar patología neoplásica. De cara al diagnóstico de CI la cistoscopia no es aconsejable pero, una vez más, debe ser indicada en todos aquellos pacientes que estén en el grupo de riesgo para cáncer de vejiga (pacientes con hematuria, fumadores crónicos, mayores de 40 años, etc.).

En los pacientes con diagnóstico ya confirmado de CI, la cistoscopia tiene un lugar como procedimiento terapéutico, sobre todo en aquellos con sintomatología muy severa. En estos casos debe ser siempre realizada bajo anestesia general. A la inspección pueden visualizarse las típicas úlceras de *Hunner*, que en realidad son parches de aspecto rojo aterciopelado muy similares al *Ca. in situ* de vejiga, o las hemorragias en forma de glomérulo, pero su ausencia no descarta la enfermedad (de hecho, las úlceras sólo están presentes en el 8% de los casos). Muchas veces se catalogan como úlceras zonas sangrantes que no son más que áreas de biopsias previas. En la sección Tratamiento se describirá en detalle el beneficio de la endoscopia como terapéutica.

### Evaluación urodinámica

La cistometría es un estudio útil, pues si es normal descarta una CI. En la mayoría de los casos los pacientes presentan urgencia miccional con volúmenes inferiores a los 150 ml de agua. El 90% de los afectados por una

CI tiene una capacidad vesical funcional por debajo de los 350 ml. Sólo aquellos pacientes afectados por una miopatía del detrusor (5% de los casos) presentarán vejigas atónicas con grandes volúmenes premiccionales e importante residuo postmiccional. Las mujeres con esta situación suelen recurrir a la maniobra de *Valsalva* para lograr evacuar sus vejigas en forma aceptable. En los varones el estudio urodinámico puede servir para diferenciar entre una obstrucción infravesical y una CI. El patrón urodinámico a recordar (en un varón con urgencia) es aquél que incluye bajo volumen vesical con flujo pobre y presión del detrusor disminuida.

### Test del potasio

Este test diseñado por el mismo *Lowell Parsons* se basa en medir la permeabilidad epitelial. Si se infunde en una vejiga sana una solución de cloruro de potasio (Cl.K), ésta no provocará ningún síntoma, mientras que si se trata de una vejiga con su mecanismo de impermeabilidad epitelial alterado, el potasio difundirá a través de las células transicionales y depolarizará las terminales nerviosas sensitivas causando dolor y/o frecuencia.

Se ha establecido que aproximadamente el 75% de los pacientes portadores de CI tendrán un test de *Parsons* positivo, por lo tanto queda claro que un test negativo no descarta la enfermedad.

### Biopsia

La biopsia vesical no es un procedimiento que vaya a ser de gran utilidad para diagnosticar una CI. Ningún hallazgo patológico hace diagnóstico patognomónico de CI. Los informes suelen ser inespecíficos; es frecuente encontrar mastocitos, células inflamatorias y una mucosa vesical adelgazada. Una biopsia normal no excluye la enfermedad.

## TRATAMIENTO

En la actualidad el éxito terapéutico es posible en un 85-90% de los casos. Dos cosas merecen ser enfatizadas: cuanto antes se diagnostique la enfermedad más precozmente se iniciará el tratamiento, con lo cual se obtendrán los mejores resultados, pues se evita la fase terminal de la misma, y cuanto más severa sea la sintomatología más importante debe ser el tratamiento. Asimismo, éste debe ser multimodal para poder controlar los distintos mecanismos de la enfermedad responsables de causar los mencionados síntomas. En esta afección los tratamientos suelen ser largos y muchas veces los resultados recién son apreciables luego de varios meses de haber iniciado los mismos.

En términos generales se podría decir que los buenos resultados se asientan en un trípode terapéutico constituido por:

- a. Control del epitelio disfuncional mediante compuestos heparinoides.
- b. Lograr la desactivación de las terminaciones nerviosas sensitivas mediante el empleo de amitriptilina, imipramina o algún inhibidor de la recaptación de serotonina.
- c. Inhibir la respuesta alérgica con el uso de antihistamínicos.

a. El epitelio vesical disfuncional puede ser corregido mediante el empleo de drogas similares a la heparina denominados heparinoides. Actualmente existen sólo 2 de este tipo de compuestos: la propia heparina y el pentosanpolisulfato.

La heparina autoadministrada en forma intravesical tiene un elevado porcentaje de buenos resultados; sin embargo, en la actualidad se la utiliza sólo en los pacientes que tienen el test del K positivo y que hayan fracasado con el tratamiento oral. El hecho de tener que cateterizarse la vejiga para instilarse el fármaco hace que su indicación sea más limitada.

El objetivo es lograr que el/la paciente sea capaz de retener cada vez por mayor tiempo la solución de heparina instilada (40.000 unidades en 20 ml de agua estéril). La mejoría de los síntomas suele notarse no antes de los 6 meses y el tratamiento debe ser mantenido por lo menos por tres años.

El pentosanpolisulfato (Elmiron®) es el único compuesto que ha sido debidamente testado en estudios a doble ciego, mostrando una eficacia 2 veces mayor que el placebo, principalmente en cuanto a controlar el dolor. El porcentaje de buenos resultados se sitúa alrededor del 80% y cuando el tratamiento se mantiene por períodos prolongados (3 años) los pacientes tienden a seguir bien aún luego de terminar el mismo. La acción del pentosanpolisulfato sería algo así como de "repavimentación" de la superficie vesical al reponer los polisacáridos ausentes o defectuosos en las capas más superficiales.

Tal como fue expresado para la heparina, los mejores resultados se obtienen en los pacientes potasio-sensibles. La dosis usualmente recomendada es de 100 mg 3 veces por día aunque en la actualidad se tiende a aumentar dicha dosis a 600 mg/día (sobre todo en los varones), pues se ha visto que los beneficios se incrementan con dosis mayores. Los efectos adversos más usualmente observados son trastornos gastrointestinales en el 5% de los casos, alopecia areata (tiende a resolverse sola) y en muy raras ocasiones movilización de las enzimas hepáticas.

b. La desactivación neurológica es un paso de capital importancia en la regresión de la sintomatología. Se sabe que la reparación del epitelio disfuncional comienza rápidamente con los heparinoides, sin embargo la mejoría clínica sólo se hace presente cuando se logra la desactivación de los nervios sensitivos de la superficie vesical, proceso que puede llevar meses, años o nunca ocurrir. Las drogas que han demostrado ser más efectivas en controlar la sobreestimulación neural son la amitriptilina (Tryptanol®) y la imipramina (Tofranil®). La dosis de inicio para cualquiera de los dos agentes es de 25 mg. al acostarse y luego de 1 o 2 meses pasar a 50 mg. Si el paciente no tolera estos fármacos porque le provocan demasiada sedación o demasiado apetito, se puede intentar con los inhibidores de recaptación de serotonina (IRS), tales como foxetina a dosis de 20 mg por día o sertralina 50 o 100 mg/día.

c. La inhibición de la respuesta alérgica también desempeña un papel de importancia en el control de la enfermedad. Los mastocitos activados producen un aumento de la sintomatología en el 70% de los pacientes con CI. Inclusive pacientes que tienen su enfermedad bien controlada pueden recaer durante una reacción alérgica estacional o por cualquier otro alérgeno (frutas, medicamentos, plumas, etc.). El único fármaco antihistamínico que actúa evitando la degranulación de los mastocitos es la hidroxicina (Ataraxone, Hidroxina); se debe comenzar con una dosis de 25 mg por día salvo que el/la paciente no tolere dicha dosis (efecto sedativo) en cuyo caso conviene comenzar con 10 mg y recién llegar a la dosis completa en 2 o 3 meses. En las épocas de alergias, la dosis puede ser aumentada hasta 100 mg, ya que los efectos sedativos serán mínimos pues, con el uso crónico, tienden a desaparecer.

## Cistoscopia

Desde que *Bumpus* publicara en 1930 su trabajo sobre CI, se conoce el efecto beneficioso que la hidrodistensión produce sobre sus síntomas. Este procedimiento debe ser realizado siempre bajo anestesia general, ya que la sobredistensión es intolerable en una paciente ya de por sí muy dolorida. Se recomienda no sobrepasar los 80-100 cm de presión de H<sub>2</sub>O y nunca utilizar una dilatación a presión (jeringa) pues se puede llegar a producir la ruptura vesical. Se debe dejar la vejiga sobredistendida unos cuantos minutos y luego proceder a evacuarla registrando la cantidad. Cuanto más severa es la enfermedad menor es la capacidad vesical. A continuación se efectúa una nueva valoración endoscópica donde se deberían poder observar las glomerulaciones y/o las úlceras, sangrando. Suelen ubicarse en las pare-

des laterales y techo; es importante no confundir estos sangrados con los propios del procedimiento endoscópico que habitualmente se encuentran en el triángulo y en la pared vesical posterior.

El mecanismo por el cual la hidrodistensión mejora los síntomas se desconoce. Aparentemente la citodestrucción jugaría un rol importante. Lo que sí es conocido es que luego del procedimiento los pacientes quedan mucho más doloridos que antes. Es importante que reciban medicación analgésica potente ya desde el momento de la recuperación anestésica. Este dolor suele ir desapareciendo con el correr de las semanas. La mejoría producida por este mecanismo tiene una duración variable que va de los 3 a los 12 meses, pudiendo repetirse el procedimiento aunque pareciera que, a medida que la enfermedad progresa, los síntomas se van haciendo más refractarios al tratamiento de hidrodistensión.

### **Dimetilsulfóxido**

En el año 1977 se comenzó a utilizar el dimetilsulfóxido (DMSO) en instilaciones endovesicales para el tratamiento de los síntomas de la CI. Los trabajos que motivaron su empleo eran en general no controlados contra placebo, lo cual los hace poco serios. De todos modos se ha visto que hasta un 40% de aquellos pacientes que reciben DMSO presentan una remisión de los síntomas de duración variable, pues se ha observado que generalmente, al suspender las instilaciones, los síntomas regresan y muchas veces se tornan refractarios a una nueva serie de tratamiento.

Las instilaciones se realizan empleando 50 cc. de DMSO al 50% por 10-15 minutos. La frecuencia es semanal hasta ver si hay o no respuesta al tratamiento, lo cual recién se puede saber entre las 6 y las 8 semanas de iniciado el plan. Si los resultados lo ameritan, se puede continuar con instilaciones más espaciadas (2 por mes) en forma ininterrumpida, ya que se ha visto que por lo general el DMSO es bien tolerado. Uno de los aspectos que frecuentemente es motivo de queja de las pacientes es el fuerte olor de la medicación, sobre todo en las primeras horas luego de la aplicación.

Otro aspecto a considerar es la exacerbación de la sintomatología que el DMSO produce en las primeras 24 horas post-instilación y que debe ser tratado con potentes analgésicos orales o aun intramusculares.

### **Esteroides**

Según *Parsons* los compuestos esteroideos no han demostrado ninguna utilidad en esta enfermedad, de todas formas faltan estudios controlados.

### **Nitrato de plata**

Las instilaciones vesicales bajo anestesia general con nitrato de plata a concentraciones crecientes han sido utilizadas desde comienzos del siglo pasado; sin embargo, una vez más, la falta de estudios controlados hace que su uso haya caído en el olvido en la mayoría de los centros especializados.

### **Clorpactin**

El clorpactin es un compuesto químico derivado del ácido hipocloroso con efectos oxidantes y detergentes. Ha sido empleado en concentraciones del 0,2 y 0,4% con resultados interesantes. Debe ser instilado bajo anestesia general. Existe poca experiencia.

### **Alcalinizantes urinarios**

El uso del policitrato de potasio (Urokit®) es de suma utilidad, ya que no sólo alcaliniza la orina, sino también se une al potasio urinario quelándolo y evitando así su difusión al intersticio. Debe ser utilizado no menos de 6 meses, en dosis de 20 mEq. 2 veces por día. En caso de ser efectivo, puede emplearse de por vida.

### **BCG intravesical**

Integra el grupo de técnicas citodestructivas juntamente con el DMSO y la distensión hidráulica. La terapia con el bacilo de *Calmette-Guerin* atenuado ha demostrado ser efectiva en estudios recientes. Su acción beneficiosa estaría dada por la producción de una intensa descamación de la mucosa vesical. Dados sus potenciales efectos colaterales infecciosos (BCGitis), debe ser empleada como 2da. línea de tratamiento.

### **L-Arginina**

Ha sido empleada por algunos autores, pero su real utilidad todavía no ha sido definida.

### **Cirugía**

Aproximadamente el 2% de las CI finalizarán su camino con un tratamiento quirúrgico dada la refractariedad a todos los otros tratamientos. La técnica a emplear es la cistectomía con derivación urinaria ortotópica. El fracaso es la regla cuando se utilizan otras técnicas tales como la cistólisis (siguen con los síntomas pero además se les agrega una vejiga neurogénica por la denervación), la ampliación vesical (los pacientes tienen vejigas chicas porque miccionan muy seguido y no al revés), y la derivación urinaria sola (generalmente el dolor persiste).

La cistectomía total con neovejiga ortotópica ofrece los mejores resultados, pero no está libre de recidivas. Se estima que el 5% de los tratados con esta técnica desarrollarán dolor pelviano y que hasta un 50% de los

pacientes pueden presentar dolor en la neovejiga entre los 6 y los 36 meses luego de la cirugía. En estos casos se aconseja utilizar preventivamente heparina intravesical (10.000 U. 2 ó 3 veces por día) y 300 mg/día de pentosanpolisulfato.

### **Reentrenamiento vesical**

Suponiendo que con el esquema terapéutico elegido hayan desaparecido el dolor y la urgencia miccional, aun quedará por resolver un problema en aquellos afectados crónicamente por la CI y éste es la disminución de la capacidad vesical con la consecuente polaquiuria.

Para resolver este problema los pacientes deben realizar un reentrenamiento que les permita ir progresivamente aumentando el volumen urinario retenido. Para ello existen programas que, basándose en las cartillas miccionales de los pacientes (horario y volumen emitido), logran aumentar los intervalos entre micciones. Lleva aproximadamente entre 3 y 4 meses lograr un incremento considerable de la capacidad vesical que determine una disminución significativa del número de micciones diarias. En aquellos pacientes que sobre todo tienen polaquiuria sin dolor, la rehabilitación vesical puede ser lo único que necesitan para mejorar.