



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



TRABAJO FIN DE GRADO/MÁSTER

ASPECTOS INFLAMATORIOS DE LA VEJIGA DOLOROSA

Marta Raquel Lopes Fernandes Vale Matos

Tutora: Dra. María Begoña García Cenador

Cotutora: Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez

Salamanca, 2018

INDICE

Resumen.....	III
1. Introducción.....	1
2. Justificación.....	6
3. Objetivos.....	7
4. Material y Método.....	8
5. Resultados.....	11
6. Discusión.....	24
7. Conclusiones.....	28
8. Bibliografía.....	29
9. Anexos.....	33

RESUMEN

La cistopatía intersticial (CI) supone un impacto importante en la calidad de vida del paciente y a pesar de que son pocos los estudios que hablan de inflamación, dicha enfermedad está asociada con inflamación crónica de la pared vesical.

Objetivo: Conocer el papel de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la CI.

Material y Métodos: Una cohorte de 276 pacientes tratados por CI, retrospectivamente evaluados en los centros asistenciales: Clínica Urológica de Plaza España (Salamanca), Hospital General Santísima Trinidad (Salamanca), Hospital Universitario de Salamanca y Hospital Universitario de Canarias (Tenerife), tomando como referencia diciembre de 2015. Los grupos del estudio fueron: Grupo A (GA) pacientes que han tenido tratamiento antiinflamatorio concomitante y Grupo B (GB) pacientes que no han tenido tratamiento antiinflamatorio concomitante. Evaluamos junto al tratamiento de base: neuromodulación (G1), instilación endovesical de ácido hialurónico (G2), instilación endovesical de la combinación de condroitín sulfato más ácido hialurónico (G3). Se utilizó estadística descriptiva mediante el paquete estadístico NSSS2006/GESS2007 y se consideró significativo $p < 0.05$.

Resultados: De los 276 pacientes, 35,51% tomaban AINE concomitantes; 36,23% pertenecían a G1, 24,64% a G2 y 42,19% a G3. En G1 no hubo diferencia significativa cuanto al tratamiento con AINE concomitantes ($p = 0,3635$). En G2 y G3 fue más frecuente la no utilización de AINE concomitantes ($p = 0,0001$). Hemos observado una tendencia positiva en la eficacia de los tratamientos en GA (pendiente 0,32, correlación 0,40, coeficiente de variación 0,35) y GB (pendiente 0,35, correlación 0,06, coeficiente de variación 0,37), con mayor éxito en G1 y mayor fracaso en G3. No obstante, en G1, el tratamiento con AINE concomitantes no mostró ser más efectivo ($p > 0,05$), e incluso en GB hubo mayor efectividad temporal ($p = 0,0197$). Dislipidemia (51,02%), trastorno traumatológico (48,97%), trastorno neurológico central (34,69%), ansiedad (26,53%), depresión (26,53%), antecedentes de cirugía abdominal (17,34%), cirugía de incontinencia urinaria (16,32%) fueron más frecuentes en GA ($p < 0,05$). Además, el 57,14% de los pacientes de GA no presentaron antecedentes ginecológicos/obstétricos ($p = 0,0023$).

Conclusión En nuestro estudio, el 35,51% de los pacientes con CI tienen tratamiento concomitante con AINE. Su utilización no muestra variaciones en el resultado global de control del dolor respecto a otros tratamientos. Los diagnósticos secundarios de carácter inflamatorio son más frecuentes en los pacientes que toman AINE concomitantes.

Palabras clave: Cistopatía Intersticial; Síndrome Vejiga Dolorosa; Inflamación.

ABSTRACT

Interstitial cystitis (IC) has an important impact on the quality of patients' life. Although there are few studies that speak of inflammation, this disease is associated with chronic inflammation of the bladder wall.

Objective: To know the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in IC.

Materials and Methods: A cohort of 276 patients treated by IC, retrospectively evaluated in the healthcare centers: Urological Clinic of Plaza España (Salamanca), Hospital General Santísima Trinidad (Salamanca), University Hospital of Salamanca and University Hospital of the Canary Islands (Tenerife), taking as reference December 2015. The study groups were: Group A (GA) patients who had concomitant anti-inflammatory treatment and Group B (GB) patients who did not have concomitant anti-inflammatory treatment. We evaluated with the basic treatment: neuromodulation (G1), intravesical instillation of hyaluronic acid (G2), intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate (G3). Descriptive statistic was used through the statistical package NSSS2006 / GESS2007 and $p < 0,05$ is considered a significant result.

Results: Of the 276 patients, 35,51% took concomitant NSAIDs; 36,23% belonged to G1, 24,64% to G2 and 42,19% to G3. In G1 there was no significant difference in treatment with concomitant NSAIDs ($p=0,3635$). The non-use of concomitant NSAIDs ($p=0,0001$) was more frequent in G2 and G3. We observed a positive trend in the efficacy of treatments in GA (slope 0,32, correlation 0,40, coefficient of variation 0,35) and GB (slope 0,35, correlation 0,06, coefficient of variation 0,37), with greater success in G1 and greater failure in G3. However, in G1, treatment with concomitant NSAIDs was not more effective ($p>0,05$), and even in GB, there was greater temporal effectiveness ($p=0,0197$). Dyslipidemia (51,02%), traumatological disorder (48,97%), central neurological disorder (34,69%), anxiety (26,53%), depression (26,53%), abdominal surgery (17,34%), urinary incontinence surgery (16,32%) were more frequent in GA ($p<0,05$). In addition, 57,14% of the GA patients had no gynecological / obstetric history ($p=0,0023$).

Conclusion: In our study, 35,51% of patients with IC have concomitant treatment with NSAIDs. Its use does not seem to alter the overall pain control result compared to other treatments. Secondary diagnoses of an inflammatory nature are more frequent in patients taking concomitant NSAIDs.

Keywords: Interstitial Cystopathy; Painful Bladder Syndrome; Inflammation.

1. INTRODUCCIÓN

CISTOPATÍA INTERSTICIAL

La vejiga dolorosa o cistopatía intersticial (CI), es un síndrome de causa idiopática y consiste en la inflamación crónica de la pared vesical (1). Se caracteriza por frecuencia, urgencia urinaria y dolor suprapúbico y/o pelviano de severidad creciente (2). Es un diagnóstico de exclusión.

Puede surgir asociada a otros daños sistémicos, como vulvodinia, síndrome del intestino irritable (3), comorbilidades autoinmunes, enfermedades neurológicas, fibromialgia, fatiga general y síndrome somático funcional, designándose en su conjunto Síndrome de Dolor Regional Complejo (CRPS) (4).

Estudios recientes sugieren una prevalencia variable de 0.06% a 30%, (5-7) con un predominio femenino de aproximadamente 10:1 (8-10), sin diferencia en raza o etnia (11-13). La incidencia varía de 5 a 50%, dependiendo de los diferentes estudios publicados (14, 15), siendo la máxima entre 30-40 años de edad (16).

La CI es un síndrome heterogéneo y no hay una etiología patógena común a todos los pacientes (4). Tanto la disfunción urotelial, inflamación crónica, alteración de la angiogénesis vesical, la hiperactividad neurogénica, así como los daños sistémicos se han relacionado con CI.

En este sentido, los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la CI se encuentran interrelacionados e incluyen: (4)

1.1. Permeabilidad urotelial alterada

La permeabilidad urotelial alterada puede ser uno de los aspectos responsables de los síntomas de hipersensibilidad vesical (4).

La homeostasis urotelial se encuentra alterada, por un lado, aumento de la apoptosis de las células uroteliales y por otro, una proliferación disminuida.

La proteína quinasa P38 puede ser un mediador del factor antiproliferativo y el aumento de señalización apoptótica podría deberse al aumento de Bax, caspasa-3 y Bad en el tejido vesical.

Aparte de esto, existe un daño de la capa de glicosaminoglicanos uroteliales (GAG), que resulta en su disminución y en la pérdida subsecuente de la permeabilidad

normal de la barrera, con transferencia de factores tóxicos desde la orina al intersticio vesical, causando inflamación (17-21).

La infiltración linfocitaria crónica en el intersticio vesical y el aumento de la angiogénesis, pueden limitar la distensión vesical, aumentando la frecuencia urinaria. Varias proteínas inflamatorias se asocian con la angiogénesis, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor inducible de hipoxia-alfa-1 (HIF-1 α) y el factor de crecimiento celular endotelial derivado de plaquetas/timidina fosforilasa (PDGF) (4).

1.2. Inflamación neurogénica

El dolor crónico está asociado al aumento de la actividad aferente sensorial de las fibras C (4). Se ha documentado un aumento de mastocitos activados (22) en las terminaciones nerviosas sensitivas vesicales, promoviendo la infiltración de neutrófilos, linfocitos T y B, monocitos y eosinófilos (23, 24).

Se considera que los mastocitos podrían ser células efectoras cruciales para la respuesta inmune implicada en la patogénesis de la CI (25).

1.3. Modulación inmune alterada

Un subconjunto de pacientes puede padecer de alergias, con liberación inadecuada de leucotrienos, bien como un nivel sérico de IgE aumentado (4). Numerosas enfermedades inflamatorias se correlacionan con CI.

La liberación y sobreexpresión de IL-6 y TNF- α pueden promover el reclutamiento, la proliferación y la maduración de mastocitos, ocasionando daño estructural de la vejiga y apoptosis del epitelio (26).

1.4. Infección por agente no identificado

Los cultivos de orina y biopsias vesicales han sido negativos para *Campylobacter*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter*, *Haemophilus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, virus en pacientes con CI (27).

1.5. Influencias hormonales

Se ha relacionado la disfunción miccional en la menopausia con la influencia estrogénica en la vejiga, a través de los receptores estrogénicos (28).

1.6. Herencia

Se ha demostrado una mayor concordancia de CI entre gemelos monozigóticos que dizigóticos (29), (30).

1.7. Inflamación en la CI

Muchos factores inflamatorios están involucrados en la CI, especialmente los receptores purinérgicos (P2X3 y P2Y2), prostaglandina E2 (PGE2), los subtipos del receptor de prostaglandina (EP1 y EP2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y receptor de neurocinina-1 (NK1R); sin embargo, sigue sin identificarse el principal (31).

La PGE2 se sintetiza a partir del ácido araquidónico a través de la ruta de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y participa en la inflamación a través de los subtipos de receptor EP1 y EP2, aumentando significativamente los niveles de PGE2 y EP1/2 ARNm en pacientes con CI. Además, otros estudios han demostrado que la PGE2 puede regular la expresión de ICAM-1 a través del receptor EP217 (32).

La ICAM-1 es un factor proinflamatorio que activa a los mastocitos y promueve la adhesión de leucocitos en el área inflamatoria (31). Su aumento puede contribuir al edema y a la inflamación vesical.

Estudios experimentales en modelos animales tratados, con cistitis severa no bacteriana, verificaron que la administración oral de celecoxib puede inhibir directamente la transformación del ácido araquidónico en PGE2. Consecuentemente, esto disminuye significativamente la expresión de los receptores PGE2, EP1 / EP2 y P2X3 / P2Y2, NK1R y TNF- α . Sin embargo, no se verificó efecto en el grado de la inflamación (31).

Otros estudios refieren la importancia de la IL-6 en la CI. En los casos de CI con inflamación severa, los niveles urinarios de IL-6 están elevados y se asocian positivamente con los puntajes de dolor (25).

Niveles aumentados en suero de IL-6 y IL-8, podrían indicar incluso una respuesta inmune adaptativa a infecciones previas de la vejiga (25). Se estima una sensibilidad de 70% e especificidad de 72,4% a la IL-6 urinaria para el diagnóstico de CI (33).

1.8. Tratamiento

La Asociación Americana de Urología (AUA) propone un abordaje multimodal e individualizado para el manejo de la CI (34). Se distinguen varios niveles de tratamiento con el principio fundamental de utilizar primero terapias conservadoras. Estas pautas de tratamiento comienzan con la modificación del estilo de vida, terapias farmacológicas y en última instancia terapias más invasivas (35).

El algoritmo secuencial (figura 1 en anexo 4) de actuación analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se fundamenta en el uso de analgésicos antiinflamatorios (AINE) y antitérmicos asociados o no a coadyuvantes (fármacos antiepilépticos, antidepresivos, hipnóticos o corticoides), para el dolor leve y moderado. En un segundo escalón, se recomiendan los opioides débiles, asociados o no a los AINE y coadyuvantes. En un tercer escalón, sugieren opioides potentes (morfina) junto a los AINE y coadyuvantes (36). Algunos autores proponen un cuarto escalón que incluye las técnicas intervencionistas (bloqueos nerviosos periféricos y la neuromodulación) (37).

1.8.1. Inyección intravesical de ácido hialurónico y condroitín sulfato

El ácido hialurónico inhibe las funciones quimiotácticas y fagocíticas de los leucocitos, y reduce la permeabilidad de la membrana (38).

El condroitín sulfato bloquea la acción de enzimas líticas y estimula la síntesis de ácido hialurónico intravesical (38).

En un estudio, han utilizado la combinación de ácido hialurónico y condroitín sulfato para el tratamiento para IC, y se observó una disminución de 35-50,6% en el dolor y una disminución de 26-57,14% en la frecuencia de micción (38).

1.8.2. Neuromodulación

Existen múltiples técnicas de neuroestimulación aplicadas a la CI. La estimulación eléctrica transcutánea, la estimulación del nervio tibial posterior (ENT), la estimulación de raíces sacras y la estimulación de cordones posteriores, son ejemplos.

Esta técnica ha demostrado ser eficaz en los casos de incontinencia fecal, urgencia urinaria y tiene indicación de la FDA (Food and Drug Administration) para estos síntomas (35).

1.8.3. Anti-inflamatorios (AINE)

En este trabajo nos centraremos en el efecto de los AINE. Estos tienen acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética y se usan frecuentemente en la CI, pues actúan a nivel periférico, bloqueando la producción de prostaglandinas. Se dividen en inhibidores de COX no específicos e inhibidores específicos de COX-2. Estos últimos parecen ser ideales para controlar el dolor inflamatorio nociceptivo agudo, pues aceleraran la cicatrización del proceso inflamatorio que genera y/o mantiene el dolor. Sin embargo, su uso prolongado está limitado por los efectos secundarios (gastrointestinales graves, cardiovasculares). Teniendo en cuenta su farmacodinamia, es importante elegir los AINE inhibidores de la COX-2 cuando la inflamación esté activa (4).

Teniendo en cuenta el proceso inflamatorio de la CI, es de extrema importancia conocer el mecanismo de acción del celecoxib (AINE) y comprender su utilidad en el manejo terapéutico de esta patología.

Con lo anteriormente descrito se hace necesario estudiar la eficacia de los AINE en el tratamiento de la CI, con base en su fisiopatología inflamatoria.

Al final, este estudio nos permitirá resolver la pregunta planteada.

2. JUSTIFICACIÓN

La CI supone un impacto importante en la calidad de vida del paciente y a pesar de estar descrita desde 1878, se sigue confundiendo en la práctica clínica con cistitis infecciosa en muchos casos.

Su variabilidad clínica y etiológica contribuyen a la heterogeneidad de tratamientos empleados que muchas veces son ineficaces. Así, es necesario un abordaje multimodal y centralizado a cada paciente.

Aunque los criterios de diagnóstico de CI del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Renales (NIDDK) de los Estados Unidos, para su definición excluyan la inflamación expresamente como causa individual, los factores inflamatorios están presentes. A parte de esto, no existen muchos estudios en la literatura direccionados exclusivamente a la eficacia de los AINE en el manejo del dolor en esta patología. No obstante, existen artículos publicados que documentan que los AINE actúan eficazmente en modelos animales, reduciendo los niveles inflamatorios.

Con lo expuesto anteriormente, se hace necesario investigar el papel de los fármacos antiinflamatorios en cuanto al tratamiento concomitante, en los pacientes diagnosticados de CI, a nivel de manejo, tratamiento y diagnósticos secundarios, relacionados con su fisiopatología inflamatoria subyacente.

La información aportada en este estudio, podría ser utilizada para mejorar la calidad de vida del paciente de una forma personalizada.

3. OBJETIVOS

1. Conocer la proporción de pacientes con CI que tienen tratamiento concomitante con AINE.
2. Conocer la relación entre los diagnósticos secundarios, los antecedentes obstétrico-ginecológicos y la utilización de los AINE en los pacientes con CI.
3. Conocer la relación entre el resultado del tratamiento principal de la CI en el control del dolor y la utilización de los AINE.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Material

El material de estudio consistió en 276 historiales clínicos de pacientes tratados por CI. Estos fueron atendidos en la Clínica Urológica de Plaza España (Salamanca), Hospital General Santísima Trinidad (Salamanca), Hospital Universitario de Salamanca y Hospital Universitario de Canarias (Tenerife).

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboró un documento de Excel que contiene las variables estudiadas.

4.2. Método

4.2.1. Selección de la muestra

La selección de la muestra se obtiene de los pacientes tratados por CI en los centros asistenciales mencionados, tomando como referencia la fecha de diciembre de 2015 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva y retrospectiva a todos los pacientes tratados hasta obtener un tamaño muestral adecuado.

4.2.2. Procedimiento

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. La recogida de datos fue exhaustiva, sin dejar ningún caso perdido. Se selecciona una cohorte de 276 pacientes compuesta por pacientes tratados con neuromodulación o con instilación endovesical de glicosaminoglicanos como tratamiento principal de su cistopatía: muestra general (GG).

El cálculo del tamaño muestral se realizó según la variable sensible: respuesta al tratamiento. En función de esta variable, se calcula la varianza admitida, el error admitido, fórmula de la cual sale que el tamaño mínimo de los grupos es de 90 individuos.

4.2.3. Grupos de estudio

Se distinguieron dos grupos:

Grupo A (GA, n=98): pacientes que tienen tratamiento antiinflamatorio concomitante.

Grupo B (GB, n=178): pacientes que no tienen tratamiento antiinflamatorio concomitante.

4.2.4. Variables estudiadas

4.2.4.1. Edad del paciente.

4.2.4.2. Sexo.

4.2.4.3. Índice de masa corporal (IMC) calculado según la fórmula:

$$IMC = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m)}}$$

4.2.4.4. Tiempo de seguimiento (en meses).

4.2.4.5. Escala visual analógica (figura 2 en anexo 4): la medición del dolor se realizó mediante la escala visual analógica (EVA) y fue registrada en los siguientes puntos:

1. Previa a la instauración del tratamiento.
2. Al mes de haber comenzado el tratamiento.
3. A los 3 meses del control previo.
4. A los 6 meses del control previo.

4.2.4.6. Tratamientos principales de la CI se distinguen:

Grupo 1 (G1): Pacientes tratados por CI mediante neuromodulación.

Grupo 2 (G2): Pacientes tratados por CI mediante instilación endovesical de ácido hialurónico.

Grupo 3 (G3): Pacientes tratados por CI mediante instilación endovesical de la combinación de condroitín sulfato más ácido hialurónico.

4.2.4.7. Resultados de efectividad en el grupo de neuromodulación (G1).

Se codificaron como sigue:

Test no efectivo=0: fracaso en la fase de prueba de los electrodos de la neuroestimulación.

Efectivo temporalmente=1: éxito temporal (expresado en meses).

Control actual de síntomas=2: resultado exitoso durante el tiempo de control.

Curado=3: respuesta exitosa total sin recaída durante el tiempo de control (duración en meses).

4.2.4.8. Eficacia del tratamiento, considerando 3 resultados: éxito (mejoría), parcial (mejoría parcial) y fracaso (no mejoría).

4.2.4.9. Diagnósticos secundarios, antecedentes quirúrgicos, antecedentes ginecológicos y obstétricos, tratamientos concomitantes, hábitos tóxicos.

4.2.5. Análisis estadístico

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman.

Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007.

5. RESULTADOS

5.1. Edad, IMC y tiempo de seguimiento

En las tablas 1 a 3 y figuras 3 a 5 mostramos los resultados para las variables edad, IMC y tiempo medio de seguimiento.

La edad media fue $55,42 \pm 15,59$, IMC media $25,92 \pm 6,02$ y tiempo de seguimiento en meses media $64,28 \pm 4,10$.

Al comparar la edad ($p=0,3038$), IMC ($p=0,3254$) y tiempo medio de seguimiento ($p=0,2625$) en GA y GB, no se encontraron diferencias significativas.

Grupo	Media	Desviación Estándar	Mediana	Rango	p
GG	55,42	15,59	57,00	24-89	0,3038
GA	53,60	14,66	55,00	24-79	
GB	56,05	16,05	57,00	24-89	

Tabla 1. Distribución de la edad en GG, GA y GB.

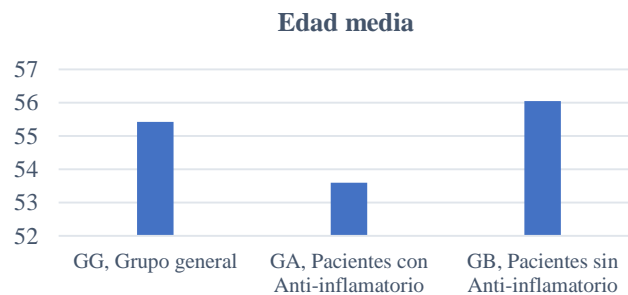


Figura 3. Edad media en GG, GA y GB.

Grupo	Media	Desviación Estándar	Mediana	Rango	p
GG	25,92	6,02	27,00	25-34	0,3254
GA	25,12	6,94	28,26	25-32	
GB	26,17	4,53	27,68	25-34	

Tabla 2. Distribución del IMC en GG, GA y GB.

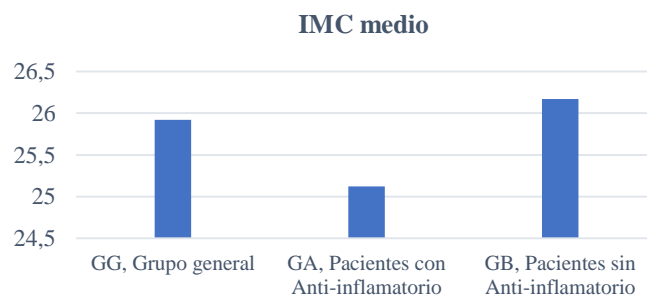


Figura 4. IMC medio en GG, GA y GB.

Grupo	Media	Desviación Estándar	Mediana	Rango	p
GG	64,28	4.10	48,00	12-189	0,2625
GA	68,70	3.75	53,00	41-168	
GB	61,85	4.27	48,00	12-189	

Tabla 3. Distribución del tiempo de seguimiento en GG, GA y GB.

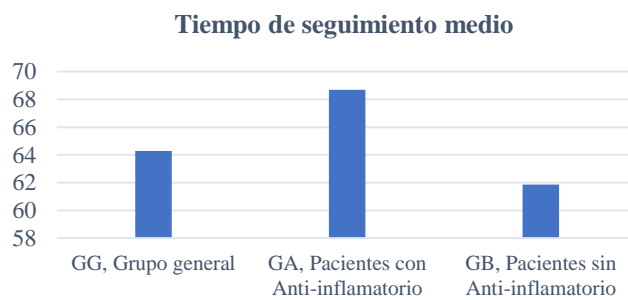


Figura 5. Tiempo de seguimiento medio en GG, GA y GB.

5.2. Dolor

En la tabla 4 y en la figura 6, presentamos la caracterización del dolor de la muestra general en los cuatro puntos de evaluación: 1) previa a la instalación del tratamiento, dolor medio de $8,04 \pm 2,42$; 2) al mes del tratamiento $6,85 \pm 0,91$; 3) a los tres meses $6,27 \pm 0,99$; 4) a los seis meses del tratamiento $5,4 \pm 1,39$.

No hubo diferencia significativa entre los grupos GA y GB en cada uno de los tiempos evaluados ($p=0,8136$, $p=0,8606$, $p=0,1256$, $p=0,1355$, respectivamente).

Puntos de evaluación (EVA)		Media	Desviación Estándar	Mediana	Rango	P
1	GG	8,04	2,42	8,00	7-10	0,8136
	GA	8,10	2,30	8,00	7-10	
	GB	7,80	2,09	9,00	7-10	
2	GG	6,85	0,91	7,00	5-9	0,8606
	GA	7,08	0,93	7,00	6-9	
	GB	6,73	0,87	7,00	5-8	
3	GG	6,27	0,99	6,00	4-9	0,1256
	GA	6,33	1,07	6,00	4-9	
	GB	5,23	0,95	6,00	4-9	
4	GG	5,46	1,39	5,00	4-9	0,1355
	GA	5,36	1,40	5,00	4-9	
	GB	5,51	1,37	5,00	4-9	

Tabla 4. Distribución del dolor en GG, GA y GB, en los 4 puntos de evaluación (EVA).

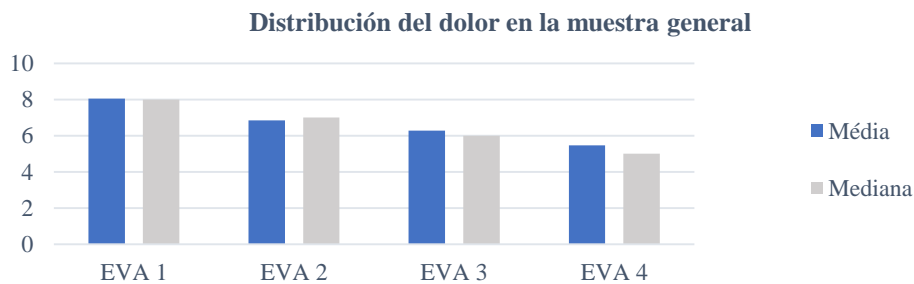


Figura 6. Distribución de la media y mediana del dolor en GG, en los 4 puntos de evaluación (EVA).

5.3. Eficacia del tratamiento según el sexo

La tabla 5 y figura 7 muestran la comparación del sexo en el GA y GB. De los 276 pacientes, 246 fueron mujeres (89,13%) y 30 fueron hombres (10,87%). No hubo diferencia significativa en la proporción hombres y mujeres ($p=0,6866$).

Sexo	Grupos				p
	GA		GB		
	N	%	N	%	
Hombre	12	12,24	18	10,11	0,6866
Mujer	86	87,75	160	89,88	

Tabla 5. Distribución del sexo en GA y GB.

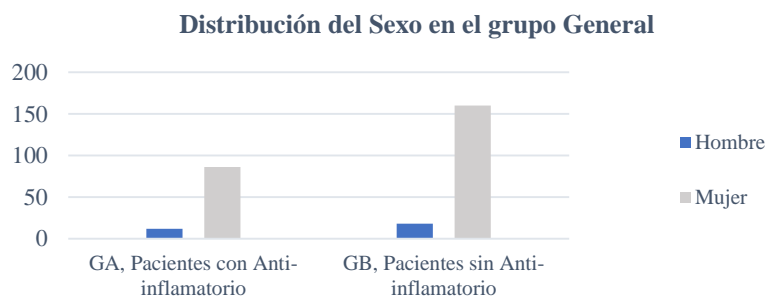


Figura 7. Distribución del sexo en GG.

En la tabla 6 y figura 8 mostramos la eficacia del tratamiento según el sexo y no hemos observado diferencias significativas en la eficacia del tratamiento tanto en el éxito, respuesta parcial o fracaso, entre GA y GB ($p=0,1519$, $p=0,0550$ y $p=1,0000$, respectivamente).

Grupo A			Grupo B			p
Sexo	Eficacia		Sexo	Eficacia		
	Éxito			Éxito		
	N=28	%		N =44	%	
Mujeres	28	100,00	Mujeres	40	90,90	0,1519
Hombres	0	0,00	Hombres	4	9,09	0,1519
	Parcial			Parcial		
	N =40	%		N =64	%	
Mujeres	32	80,00	Mujeres	60	93,75	0,0550
Hombres	8	20,00	Hombres	4	6,25	0,0550
	Fracaso			Fracaso		
	N =30	%		N =70	%	
Mujeres	26	86,66	Mujeres	60	85,71	1,0000
Hombres	4	13,33	Hombres	10	14,28	1,0000

Tabla 6. Distribución de la respuesta al tratamiento según el sexo en GA y GB.



Figura 8. Distribución del sexo en GG, GA y GB en relación a la respuesta al tratamiento.

5.4. Tratamiento

5.4.1. Tratamiento con AINE concomitantes

Se observó que 98 pacientes tomaban AINE concomitantes (35,51%) y 178 no (64,49%) (figura 9).

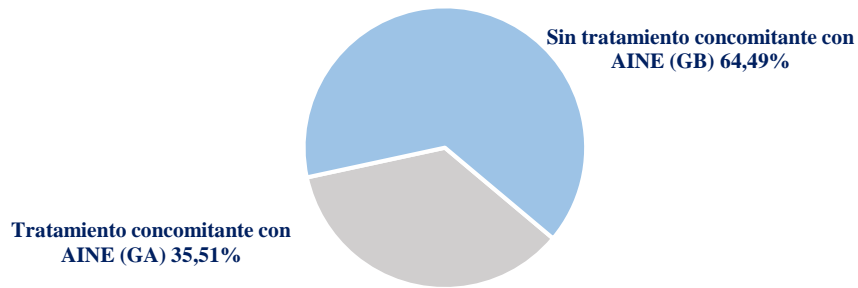


Figura 9. Tratamiento concomitante con AINE en la muestra general.

5.4.2. Distribución del tratamiento

En la figura 10, observamos el tratamiento de base en el total de la muestra estudiada: 100 pacientes (36,23%) tratados mediante neuromodulación (G1), 68 pacientes (24,64%) tratados con instilación endovesical de ácido hialurónico (G2) y 108 pacientes (42,19%) tratados con la combinación de condroitín-sulfato y ácido hialurónico (G3).

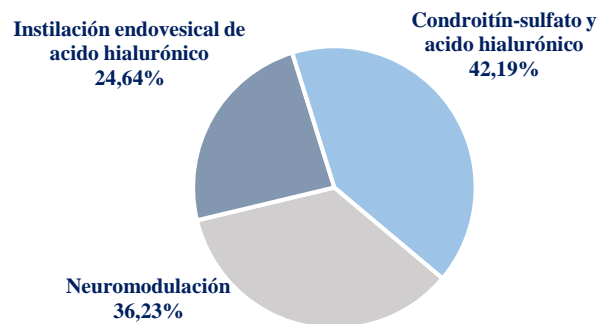


Figura 10. Distribución del tratamiento de base en GG.

Cuando comparamos el tratamiento en GA y GB, se verificó diferencia significativa ($p=0,0001$) en los pacientes del G2 y G3.

Al contrario, no se verificó diferencia significativa en G1 ($p=0,3635$) (tabla 7 y figura 11).

Tratamiento base	Grupos				p
	GA		GB		
	N=98	%	N=178	%	
Neuromodulación (G1)	39	39,79	61	34,26	0,3635
Inyección vesical Ácido Hialurónico (G2)	0	0,00	68	38,20	*0,0001
Inyección vesical Condroitín+Ácido Hialurónico (G3)	59	60,20	49	27,52	*0,0001

Tabla 7. Distribución del tratamiento de base en el GA y GB. * $p < 0,05$

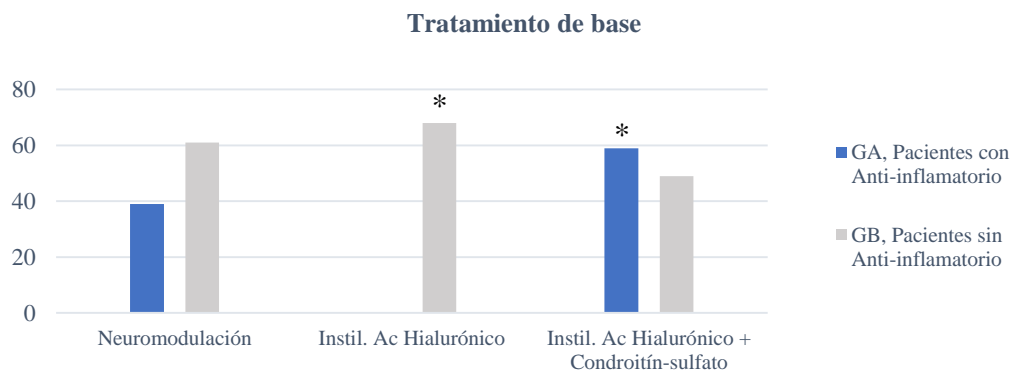


Figura 11. Distribución del tratamiento de base en GA y GB. * $p < 0,05$

5.4.3. Efectividad en la neuromodulación

No hubo diferencias significativas en la efectividad del tratamiento con neuromodulación entre GA y GB, excepto en la efectividad temporal ($p=0,0197$). En este caso, ha sido más frecuente en GB (tabla 8 y figura 12).

Efectividad	Grupos				p
	GA		GB		
	N=39	%	N= 61	%	
No efectivo	11	28,20	12	19,67	0,3403
Efectivo temporal	3	7,69	17	27,86	*0,0197
Control actual de síntomas	17	43,58	19	31,14	0,2855
Curado	8	20,51	13	21,31	1,0000

Tabla 8. Distribución de la efectividad de la neuromodulación en GA y GB. * $p < 0,05$

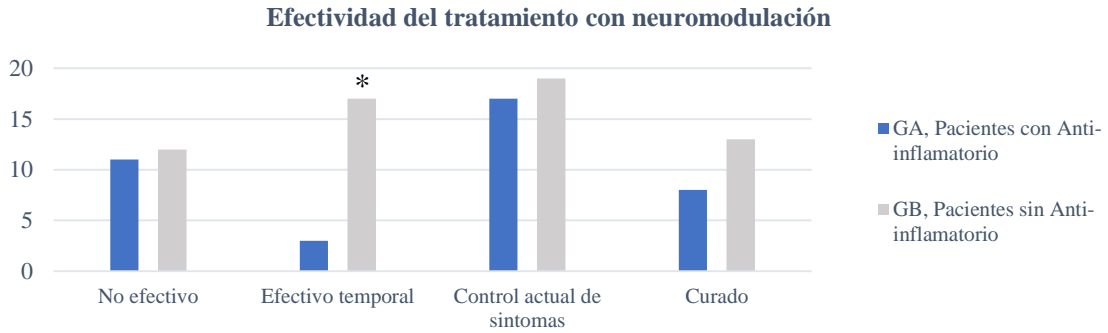


Figura 12. Distribución de la efectividad del tratamiento con neuromodulación en GA y GB. * $p < 0,05$

Se observó una tendencia positiva en la eficacia de los tratamientos de base en el GA y GB, con mayor éxito en la neuromodulación y mayor fracaso en el uso del ácido hialurónico más condroitín sulfato. En GA, pendiente 0,32, correlación 0,40, coeficiente de variación 0,35. En GB, pendiente 0,35, correlación 0,06, coeficiente de variación 0,37 (figura 13 y 14).

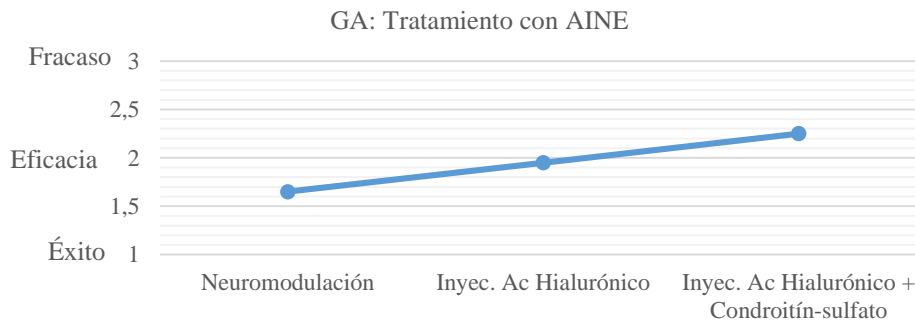


Figura 13. Relación entre el tratamiento para la IC y el resultado obtenido en el grupo A: éxito (=1), parcial (=2) y fracaso (=3).

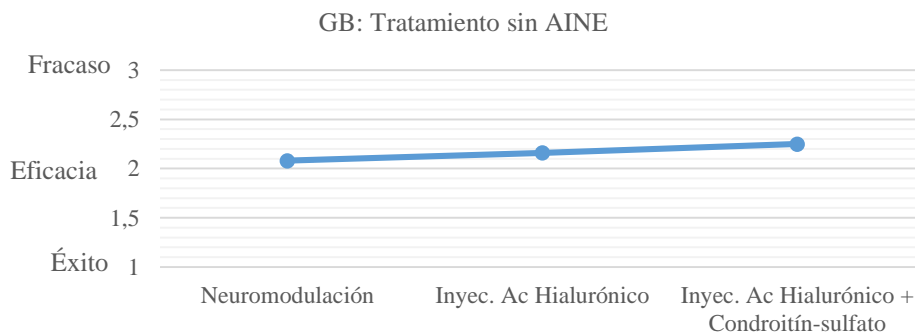


Figura 14. Relación entre el tratamiento para la IC y el resultado obtenido en el grupo B: éxito (=1), parcial (=2) y fracaso (=3).

5.5. Diagnósticos secundarios

La tabla 9 presenta diagnósticos secundarios, en GA destacaron como más frecuentes la dislipemia (51,02%), trastorno traumatológico (48,97%), trastorno neurológico central (34,69%), ansiedad (26,53%), depresión (26,53%). En los anteriores, se ha verificado diferencia significativa ($p < 0,05$) (tabla 9 y figura 15).

Diagnósticos Secundarios	Grupos				P
	GA		GB		
	N=98	%	N=178	%	
HTA	29	29,59	44	24,71	0,3949
Alteraciones del ritmo cardíaco	4	4,08	3	1,68	0,2501
Diabetes -Tipo 2	4	4,08	11	6,17	0,5848
Trastorno digestivo: gastritis, ulcus	7	7,14	4	2,24	0,0577
Dislipemia	50	51,02	49	27,52	*0,0001
Hipotiroidismo	10	10,20	13	7,30	0,4954
Trastorno neurológico central	34	34,69	13	7,30	*0,0001
Trastorno neurológico periférico	8	8,16	12	6,74	0,8095
Ansiedad	26	26,53	8	4,49	*0,0001
Depresión	26	26,53	19	10,67	*0,0011
Otros trastornos psiquiátricos	18	18,36	3	1,68	*0,0001
Trastorno respiratorio	24	24,48	22	12,35	*0,0116
Trastorno traumatológico	48	48,97	59	33,14	*0,0139
Trastorno ORL	24	24,48	24	13,48	*0,0302
Otras enfermedades	58	59,18	112	62,92	0,6052

Tabla 9. Distribución de los diagnósticos secundarios en GA y GB. $*p < 0,05$

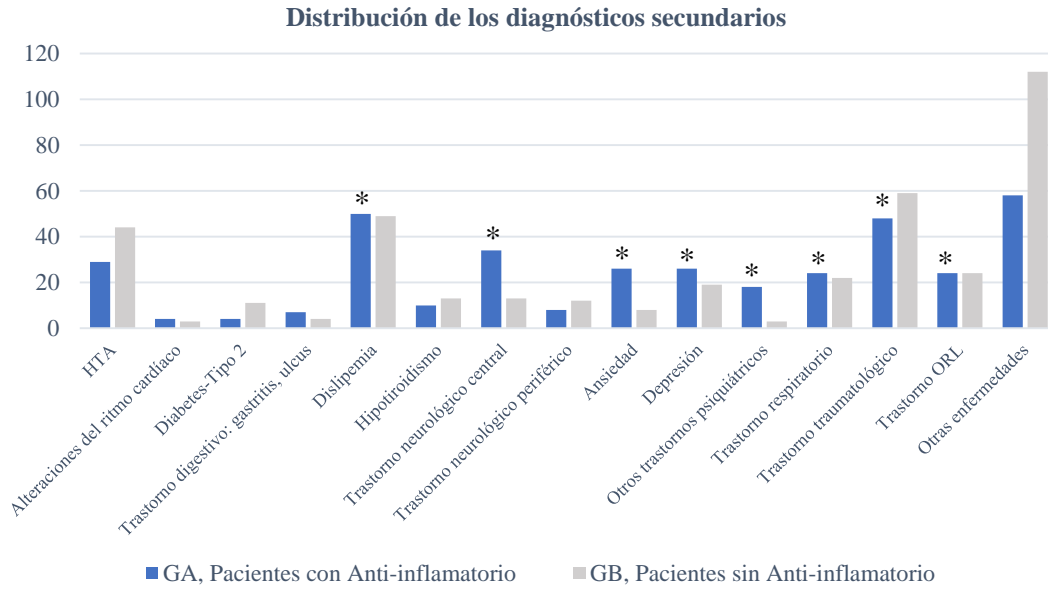


Figura 15. Distribución de los diagnósticos secundarios en GA y GB. * $p < 0,05$

5.6. Antecedentes quirúrgicos

Los pacientes que toman AINE han presentado antecedentes de cirugía abdominal (17,34%) y tratamiento quirúrgico de incontinencia urinaria (16,32%) con diferencia significativa ($p=0,0001$, $p=0,074$ respectivamente) (tabla 10 y figura 16).

Antecedentes Quirúrgicos	Grupos				p
	GA		GB		
	N=98	%	N=178	%	
Abdominal	17	17,34	0	0,00	*0,0001
Pelviano	13	13,26	26	14,60	0,8575
Tratamiento quirúrgico IU	10	10,20	4	2,24	*0,0074
Otras Quirúrgicas	16	16,32	21	11,79	0,3560

Tabla 10. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el GA y GB. * $p < 0,05$

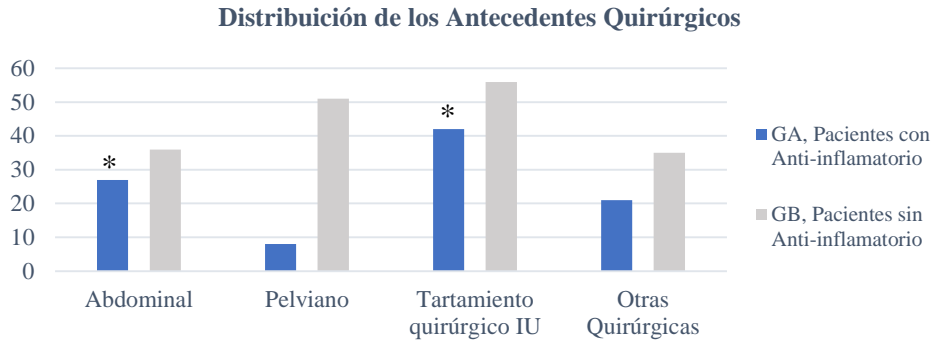


Figura 16. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB. $*p < 0,05$

5.7. Antecedentes ginecológicos/obstétricos

Queremos destacar en la tabla 11, que en el GB predominaron las nulíparas (39,32%).

En GA, es más frecuente la ausencia de antecedentes ginecológicos/obstétricos (57,14%) ($p = 0,0023$, tabla 11, figura 17).

Antecedentes Ginecológicos	Grupos				p
	GA		GB		
	N=98	%	N=178	%	
Nulípara	18	18,36	70	39,32	*0,0004
Parto eutócico	16	16,32	21	11,79	0,3560
Cesárea	4	4,08	16	8,98	0,1525
Aborto-legrado	3	3,06	4	2,24	0,7017
Ningun antecedente	56	57,14	67	37,64	*0,0023

Tabla 11. Distribución de los antecedentes ginecológicos/obstétricos en GA y GB. $*p < 0,05$

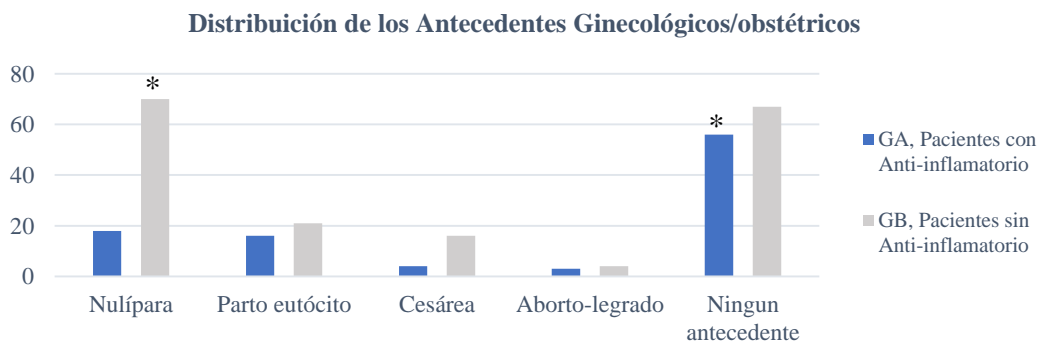


Figura 17. Distribución de los antecedentes ginecológicos/obstétricos en GA y GB. $*p < 0,05$

5.8. Tratamiento concomitante

En GA, se observó diferencia significativa para la mayor toma de analgésicos de primer y segundo nivel, broncodilatador, diurético, fitoterapia, otros descongestivos prostáticos, protector gástrico, omeprazol, benzodiazepinas y anticolinérgico ($p < 0,05$).

No obstante, los pacientes del GB presentaron mayor frecuencia en la toma de antibacterianos (18,53%) (tabla 12).

Tratamiento Concomitante	Grupos				P
	GA		GB		
	N=98	%	N=178	%	
Metformina	4	4,08	8	4,49	1,0000
Otros antidiabéticos orales (sitagliidina)	8	8,16	8	4,49	0,2813
Analgésicos Primer nivel	98	100,00	0	0,00	*0,0001
Analgésicos Segundo nivel	28	28,57	23	12,92	*0,0019
Analgésicos Tercer nivel	25	25,51	34	19,10	0,2230
Broncodilatador	4	4,08	0	0,00	*0,0153
Hipolipemiente	28	28,57	34	19,10	0,0967
ARA II	3	3,06	20	11,23	0,3712
Diuretico	14	14,28	4	2,24	*0,0002
IECA	6	6,12	5	2,80	0,2059
Fitoterapia	8	8,16	4	2,24	*0,0297
Otros descongestivos prostáticos	4	4,08	0	0,00	*0,0153
Protector gastrico	64	65,30	25	14,04	*0,0001
Almax	2	2,04	0	0,00	0,1252
Omeprazol	56	57,14	25	14,04	*0,0001
Benzodiazepina	32	32,65	23	12,92	*0,0001
Neuroléptico	28	28,57	33	18,53	0,0686
Otros psicotropos	20	20,40	31	17,41	0,6271
Respiratorio	8	8,16	11	6,17	0,6207
Anticolinérgico	18	18,36	0	0,00	*0,0001
Antibacteriano	45	16,32	33	18,53	*0,0001

Tabla 12. Distribución del tratamiento concomitante en GA y GB. $*p < 0,05$

5.9. Antecedentes tóxicos

Destacamos en la tabla 13 y en la figura 18 que los pacientes del GB presentaron mayor frecuencia de fumadores activos (12,35%) en comparación al GA ($p=0,0299$).

Antecedentes Tóxicos	Grupos				P
	GA		GB		
	N=98	%	N=178	%	
Ninguno	32	32,65	42	23,59	0,1189
Fumador no consta	56	57,14	44	24,71	*0,0001
No fumador	6	6,12	0	0,00	*0,0018
Fumador activo	4	4,08	22	12,35	*0,0299
Bebedor no consta	66	67,34	56	31,46	*0,0001

Tabla 13. Distribución de los antecedentes tóxicos en GA y GB. $*p<0,05$

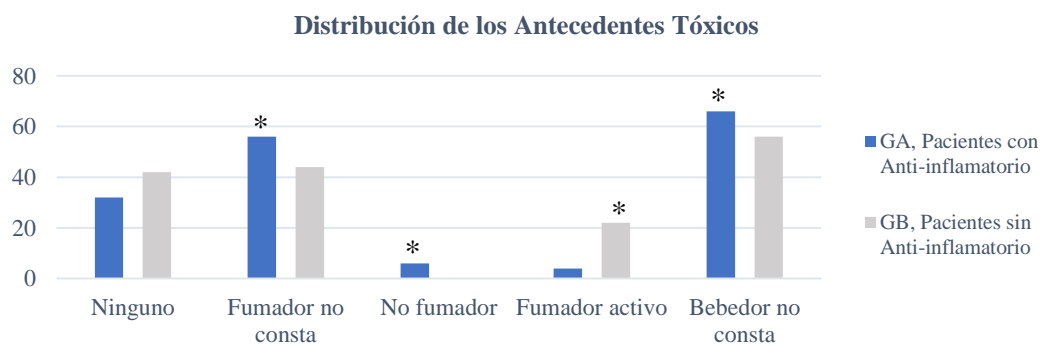


Figura 18. Distribución de los antecedentes tóxicos en GA y GB. $*p<0,05$

6. DISCUSIÓN

La heterogeneidad fisiopatológica de la CI dificulta el abordaje del tratamiento en estos pacientes (3,4,31,39). En la literatura consta, que el componente inflamatorio presente en esta patología, y su asociación a otras comorbilidades de origen inflamatorio, pueden atribuir a los AINE un papel importante en cuanto tratamiento farmacológico concomitante (3,4,25,32). Debido a este componente inflamatorio de la CI, hemos considerado como hipótesis, la posible relación entre los aspectos inflamatorios de la vejiga dolorosa y el tratamiento mediante AINE a varios niveles: como se traduce en el resultado global del control del dolor; en la incidencia de diagnósticos secundarios y en el resultado final del tratamiento principal.

Nuestro estudio incluye una muestra significativa de pacientes con CI, con características demográficas similares a otros estudios epidemiológicos ya existentes (8, 16). Los dos grupos estudiados (GA y GB) presentan características similares en cuanto a la edad, IMC, tiempo de seguimiento, nivel de dolor pre-tratamiento y sexo, pudiendo ser comparables por no presentar diferencias significativas.

Nuestros resultados demuestran que el 35,51% de los pacientes toman AINE. Gardella B. *et al* documentan la importancia del uso de los AINE en CI, refiriendo también que su uso está limitado por sus efectos colaterales y/o contraindicaciones (3). Por lo tanto, establecemos que este último podría ser un motivo, por el cual, no hay más pacientes con tratamiento concomitante con AINE. Además, este resultado sustenta la variabilidad fisiopatológica documentada en la literatura, subyacente a cada paciente en particular. Observamos mejoría en el dolor de los pacientes que tenían la vertiente inflamatoria más pronunciada y deducimos que dependiendo de la vertiente fisiopatológica que predomine, el tratamiento específico probablemente será más eficaz.

A pesar del predominio femenino (8), en nuestro estudio no se constataron diferencias significativas en la eficacia del tratamiento por sexo, lo que puede sugerir que la variabilidad fisiopatológica de base es similar en ambos sexos.

Pazin C. *et al* describe varios tratamientos, no existiendo un tratamiento único y eficaz para esta patología. Debido a esto, con frecuencia, se propone un abordaje multimodal del tratamiento de la CI (3, 34). De forma similar, en el presente estudio no se ha verificado un claro predominio de un tratamiento específico. De forma general, en el seguimiento de los pacientes de nuestro estudio, observamos una disminución progresiva de la clasificación del dolor, independientemente del tratamiento. Por lo tanto,

los estudios referidos anteriormente, corroboran que existen muchos tratamientos disponibles y todos pueden aportar beneficio.

En cuanto al uso de AINE coadyuvantes como tratamiento principal, son varios los estudios que documentan las diferentes vías de inflamación implicadas en la CI (25, 26, 31, 32). Zhang X. *et al* constata que los mediadores inflamatorios (PGE2 y receptores EP1/EP2) están elevados en la CI, disminuyendo significativamente tras el tratamiento con Colecoxib (AINE selectivo de Cox-2) (31). No obstante, en nuestro estudio, el uso de AINE no evidencia una mejoría significativa en el resultado global de control del dolor. Este hecho nos permite deducir que la disminución de la inflamación demostrada en otros estudios, no es suficiente para observar una disminución del dolor en los pacientes con CI, posiblemente por su origen multifactorial, cuyo componente inflamatorio es prácticamente desconocido.

Respecto a la inyección endovesical de glicosaminoglicanos, en nuestro estudio hemos observado que los AINE se utilizan más frecuentemente en combinación con condroitín sulfato y ácido hialurónico. No obstante, con la inyección compuesta solamente de ácido hialurónico no se verifica la toma de AINE concomitante. Desde la experiencia del grupo de trabajo en la práctica clínica, se piensa que la inyección compuesta solamente de ácido hialurónico se utiliza mayoritariamente en los casos más leves de CI, en los cuales, el nivel de dolor no es tan elevado y el uso de cualquier otro tratamiento concomitante tampoco sería necesario.

En cuanto a los pacientes tratados mediante neuromodulación en nuestro estudio, no hay relación entre la efectividad del tratamiento y el uso de AINE concomitantes. Este resultado consolida lo que aparece en la literatura actual respecto a la neuromodulación, descrita como una técnica innovadora y con resultados prometedores en la CI (40). El beneficio inherente a esta técnica puede enmascarar el posible beneficio de la toma concomitante de AINE.

Al contrario, el tratamiento concomitante con AINE presenta un impacto positivo en la eficacia del tratamiento con neuromodulación. Pyo J *et al* afirman que es una técnica que se apoya en la teoría fisiopatológica del daño de la capa de GAG, con pérdida subsecuente de la permeabilidad normal de la barrera urotelial (41). Los AINE tienen un principio de acción distinto, pudiendo justificar el resultado obtenido en nuestro estudio.

Curiosamente, el qué más se emplea en los pacientes estudiados, (inyección endovesical de glicosaminoglicanos), es el que menor eficacia tiene en este estudio. De

hecho, no hemos encontrado en la literatura una justificación posible, salvo motivos económicos del coste de los tratamientos.

Nuestro estudio también constata que los pacientes con CI que toman AINE tienen más frecuentemente otros diagnósticos secundarios de fisiopatología inflamatoria.

Relativamente a los antecedentes quirúrgicos, a pesar de la diferencia significativa, la relación con la toma de AINE es débil. Debido a que la mayoría de las cirugías abdominales son apendicetomías, procesos agudos, benignos y auto-limitados. Por otro lado, ningún paciente toma AINE, debido a síntomas relacionados con el tratamiento quirúrgico de incontinencia urinaria.

Los resultados relativos a los antecedentes obstétrico-ginecológicos y a la toma de AINE, permiten deducir una ausencia de relación entre los primeros y el componente inflamatorio de la CI. Los que toman AINE, no tienen antecedentes obstétrico-ginecológicos, respecto a los que no toman y que tienen antecedentes obstétrico-ginecológicos.

Relativamente al tratamiento del dolor de la CI, los AINE pertenecen al primer escalón del algoritmo de actuación analgésica, lo que justifica el mayor consumo de analgésicos de primer y segundo nivel. Además, los pacientes que toman AINE presentan un status inflamatorio incrementado, que puede justificar la mayor necesidad de terapéutica analgésica.

Otros tratamientos concomitantes entre los que toman AINE, pueden estar relacionados con sus efectos colaterales, (protectores gástricos para trastornos gastrointestinales) o con diagnósticos secundarios (benzodiazepinas para trastornos de ansiedad y depresión).

Una limitación de este trabajo incluye, la no especificación del tipo de AINE, (inhibidor específico y no-específico), que se administra a los pacientes. Su inclusión en el mismo grupo de estudio, puede influenciar a los resultados obtenidos, en cuanto a su eficacia en el resultado global del control del dolor. Ya que los mecanismos de acción de cada tipo de AINE son diferentes, tanto si se trata de un inhibidor específico o no específico, así como su acción en la disminución de determinados factores inflamatorios de la CI.

Son varios los estudios que demuestran la implicación de diferentes vías de inflamación en esta patología en modelos animales (4, 25, 26, 31) y por eso, en una perspectiva futura, sería interesante realizar un estudio que compare la utilización de

diferentes AINE como tratamiento adyuvante a nivel del resultado global del control del dolor y la eficacia del tratamiento base.

Los antecedentes tóxicos constituyen otra debilidad del estudio, pues no constan antecedentes de tabaquismo y alcoholismo en una cantidad considerable de las historias clínicas. Por lo que, los resultados no permiten establecer una fuerte relación entre estas variables.

7. CONCLUSIONES

1. El 35.51% de los pacientes con cistopatía intersticial tienen tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos.
2. La utilización de los antiinflamatorios no esteroideos no altera el resultado global de control del dolor, respecto a otros tratamientos en los pacientes con vejiga dolorosa.
3. Los diagnósticos secundarios que incluyen un componente inflamatorio en su etiopatogenia, son más frecuentes en los pacientes con vejiga dolorosa que tienen tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos.
4. Los antecedentes obstétrico-ginecológicos no se relacionan con un estatus inflamatorio tratado con antiinflamatorios no esteroideos en las pacientes con cistopatía intersticial.
5. La utilización de la neuromodulación con tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos, aporta mayor éxito respecto a la inyección de glicosaminoglicanos endovesicales.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gillenwater JY, 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(1):203-6.
2. Parsons C, Poehling J. Interstitial Cystitis: Epidemiology and Clinical Presentation. *Clin Obstet and Gynecol* 45 (1): 242-249, 2002). *Clin Obstet and Gynecol* 2002;45(1):242-249.
3. Gardella B, Porru D, Allegri M, Bogliolo S, Iacobone AD, Minella C, et al. Pharmacokinetic considerations for therapies used to treat interstitial cystitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(5):673-84.
4. Jhang JF, Kuo HC. Pathomechanism of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Mapping the Heterogeneity of Disease. *Int Neurourol J* 2016;20(Suppl 2):S95-104.
5. Burkman RT. Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. *J Reprod Med* 2004;49(3 Suppl):225-9.
6. Parsons CL, Tatsis V. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology* 2004;64(5):866-70.
7. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol* 2007;51(3):803-8; discussion 809.
8. Koziol JA. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21(1):7-20.
9. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975;64(2):75-7.
10. Hand JR. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *J Urol* 1949;61(2):291-310.
11. Barry MJ, Link CL, McNaughton-Collins MF, McKinlay JB, Boston Area Community Health I. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int* 2008;101(1):45-51.

12. Berry SH, Elliott MN, Suttorp M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol* 2011;186(2):540-4.
13. Song Y, Zhang W, Xu B, Hao L, Song J. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn* 2009;28(1):22-5.
14. Peeker R, Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol* 2002;167(6):2470-2.
15. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004;64(5):871-5; discussion 875.
16. Held P, Hanno P, Wein A, Pauly M. Epidemiology of interstitial cystitis: Incidence of interstitial cystitis from a national sample of urologists. In: NIH-NIDDK Workshop on Interstitial Cystitis; 1997; Bethesda; 1997.
17. Lin XC, Zhang QH, Zhou P, Zhou ZS, Lu GS. Caveolin-1 may participate in the pathogenesis of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Urol Int* 2011;86(3):334-9.
18. Logadottir YR, Ehren I, Fall M, Wiklund NP, Peeker R, Hanno PM. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol* 2004;171(3):1148-50; discussion 50-1.
19. Lokeshwar VB, Selzer MG, Cerwinka WH, Gomez MF, Kester RR, Bejany DE, et al. Urinary uronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity. *J Urol* 2005;174(1):344-9.
20. Parsons CL, Bautista SL, Stein PC, Zupkas P. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *J Urol* 2000;164(4):1381-4.
21. Sanchez-Freire V, Blanchard MG, Burkhard FC, Kessler TM, Kellenberger S, Monastyrskaya K. Acid-sensing channels in human bladder: expression, function and alterations during bladder pain syndrome. *J Urol* 2011;186(4):1509-16.
22. Leppilahti M. Interstitial cystitis. An epidemiological, experimental and clinical study. [Academic Disertation]. Tampere: University of Tampere; 2002.
23. Ratliff T, Klutke C, Hofmeister M, He F, Russell J, Becich M. Role of the immune response in interstitial cystitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74(3):209-16.

24. Theoharides T, Sant G, M Me-M, Letourneau R, Jr AU, Jr EM. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol* 1995;153(3 Pt1):629-36.
25. Jiang YH, Peng CH, Liu HT, Kuo HC. Increased pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein and nerve growth factor expressions in serum of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *PLoS One* 2013;8(10):e76779.
26. Zhao J, Wang L, Dong X, Hu X, Zhou L, Liu Q, et al. The c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway is activated in human interstitial cystitis (IC) and rat protamine sulfate induced cystitis. *Sci Rep* 2016;6:19670.
27. Duncan J, Schaeffer A. Do infectious agents cause interstitial cystitis? *Urology* 1997;49(5A Supp):48-51.
28. Stein P, Ha T, Parson C. Estrogenic regulation of HSP90kD synthesis in rat urinary bladder. *Urol Res* 2001;29(5):338-44.
29. Warren J, Keay S, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Urology* 2001;57(6 Suppl 1):22-5.
30. Oravisto K. Interstitial cystitis as an autoimmune disease: a review. *Eur Urol* 1980;6:10-13.
31. Zhang X, He H, Lu G, Xu T, Qin L, Wang X, et al. Specific inhibition of ICAM-1 effectively reduces bladder inflammation in a rat model of severe non-bacterial cystitis. *Sci Rep* 2016;6:35672.
32. Takahashi HK, Iwagaki H, Yoshino T, Mori S, Morichika T, Itoh H, et al. Prostaglandin E(2) inhibits IL-18-induced ICAM-1 and B7.2 expression through EP2/EP4 receptors in human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol* 2002;168(9):4446-54.
33. Lamale LM, Lutgendorf SK, Zimmerman MB, Kreder KJ. Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. *Urology* 2006;68(4):702-6.
34. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2011;185(6):2162-70.
35. Colaco M, Evans R. Current guidelines in the management of interstitial cystitis. *Transl Androl Urol* 2015;4(6):677-83.

36. Rodríguez MJ. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España: Estudio STEP. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2006;13(8):525-532.
37. GALVEZ R, RUIZ S, ROMERO J. Propuesta de nueva Escalera Analgésica para el dolor neuropático. . *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2006;13(6):377-380.
38. Rosa ESJC, Pazin C, Silva A, Mitidieri AM, Gurian MB. Treatment of Bladder Pain Syndrome and Interstitial Cystitis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(6S):S244.
39. Mullins C, Bavendam T, Kirkali Z, Kusek JW. Novel research approaches for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: thinking beyond the bladder. *Transl Androl Urol* 2015;4(5):524-33.
40. Baxter C, Kim JH. Contrasting the percutaneous nerve evaluation versus staged implantation in sacral neuromodulation. *Curr Urol Rep* 2010;11(5):310-4.
41. Pyo JS, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(4):1618-25.
42. Díaz FP. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. . *Oncología* 2005;28(3):33-37.
43. Pardo C., Muñoz T., Chamorro C.. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Med. Intensiva* 2006; 30(8): 379-385.

9. ANEXOS

ANEXO 1. Abreviaturas utilizadas en el texto

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

ARA: Antagonista del Recetor de la Angiotensina II

CI: Cistopatía intersticial

COX-2: Ciclooxygenasa-2

CRPS: Síndrome de Dolor Regional Complejo

ENT: Estimulación del nervio tibial posterior

EP1, EP2: Subtipos del receptor de prostaglandina

EVA: Escala visual analógica

FDA: Food and Drug Administration

GA: pacientes que tienen tratamiento antiinflamatorio concomitante

GAG: Glicosaminoglicanos uroteliales

GB: pacientes que no tienen tratamiento antiinflamatorio concomitante

GG: Grupo general

G1: Pacientes tratados mediante neuromodulación

G2: Pacientes tratados mediante instilación endovesical de ácido hialurónico

G3: Pacientes tratados mediante instilación endovesical de la combinación de condroitín sulfato más ácido hialurónico

HIF-1 α : Factor inducible de hipoxia-alfa-1

HTA: Hipertensión Arterial

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina

IgE: Inmunoglobulina E

IL6: Interleucina 6

IMC: Índice de Masa Muscular

IU: Incontinencia Urinaria

NIDDK: Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Renales

NK1R: Receptor de neurocinina-1

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORL: Otorrinolaringología

P2X3, P2Y2: Receptores purinérgicos

P38: Proteína quinasa

PDGF: Factor de crecimiento celular endotelial derivado de plaquetas/timidina fosforilasa

PGE2: Prostaglandina E2

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

ANEXO 2. Leyenda de figuras

Figura 1. Escalera analgésica de la OMS (42).

Figura 2. Escala Visual Analógica (EVA) (43).

Figura 3. Edad media en GG, GA y GB.

Figura 4. IMC medio en GG, GA y GB.

Figura 5. Tiempo de seguimiento medio en GG, GA y GB.

Figura 6. Distribución de la media y mediana del dolor en GG, en los 4 puntos de evaluación (EVA).

Figura 7. Distribución del sexo en GG.

Figura 8. Distribución del sexo en GG, GA y GB en relación a la respuesta al tratamiento.

Figura 9. Tratamiento concomitante con AINE en la muestra general.

Figura 10. Distribución del tratamiento de base en GG.

Figura 11. Distribución del tratamiento de base en GA y GB. $*p<0,05$

Figura 12. Distribución de la efectividad del tratamiento con neuromodulación en GA y GB. $*p<0,05$

Figura 13. Relación entre el tratamiento para la IC y el resultado obtenido en el grupo A: éxito (=1), parcial (=2) y fracaso (=3).

Figura 14. Relación entre el tratamiento para la IC y el resultado obtenido en el grupo B: éxito (=1), parcial (=2) y fracaso (=3).

Figura 15. Distribución de los diagnósticos secundarios en GA y GB. $*p<0,05$

Figura 16. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en GA y GB. $*p<0,05$

Figura 17. Distribución de los antecedentes ginecológicos/obstétricos en GA y GB. $*p<0,05$

Figura 18. Distribución de los antecedentes tóxicos en GA y GB. $*p<0,05$

ANEXO 3. Leyenda de tablas

Tabla 1. Distribución de la edad en GG, GA y GB.

Tabla 2. Distribución del IMC en GG, GA y GB.

Tabla 3. Distribución del tiempo de seguimiento en GG, GA y GB.

Tabla 4. Distribución del dolor en GG, GA y GB, en los 4 puntos de evaluación (EVA).

Tabla 5. Distribución del sexo en GA y GB.

Tabla 6. Distribución de la respuesta al tratamiento según el sexo en GA y GB.

Tabla 7. Distribución del tratamiento de base en el GA y GB. $*p<0,05$

Tabla 8. Distribución de la efectividad de la neuromodulación en GA y GB.
 $*p<0,05$

Tabla 9. Distribución de los diagnósticos secundarios en GA y GB. $*p<0,05$

Tabla 10. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el GA y GB. $*p<0,05$

Tabla 11. Distribución de los antecedentes ginecológicos/obstétricos en GA y GB.
 $*p<0,05$

Tabla 12. Distribución del tratamiento concomitante en GA y GB. $*p<0,05$

Tabla 13. Distribución de los antecedentes tóxicos en GA y GB. $*p<0,05$

ANEXO 4. Figuras referenciadas en el texto

Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos	Opioides potentes ± Coanalgésicos	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
----- Paracetamol AINE Metamizol	----- Escalón I ----- Codeína Tramadol	----- -- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Figura 1. Escalera analgésica de la OMS (42).

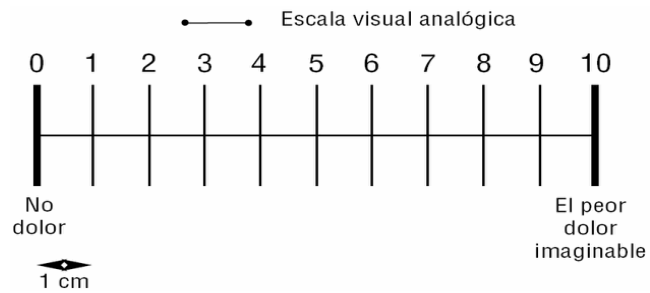


Figura 2. Escala Visual Analógica (EVA) (43).