

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA  
RESPUESTA A LA NEUROMODULACIÓN EN  
EL TRATAMIENTO DE LA CISTOPATÍA  
INTERSTICIAL O SÍNDROME DE VEJIGA  
DOLOROSA**

**D. Adolfo Matilla Álvarez**

**TESIS DOCTORAL**

**Septiembre de 2017**



PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en la respuesta a la neuromodulación en el tratamiento de la cistopatía intersticial o síndrome de vejiga dolorosa”, realizada por D. Adolfo Matilla Álvarez, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 1 de septiembre de 2017.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DRA. DÑA. MARIA PILAR SÁNCHEZ CONDE, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN, PROFESORA ASOCIADA DE ANESTESIOLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN:

Que D. Adolfo Matilla Álvarez ha realizado bajo sudirección el trabajo titulado “Factores que influyen en la respuesta a la neuromodulación en el tratamiento de la cistopatía intersticial o síndrome de vejiga dolorosa”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 1 de septiembre de 2017.

Fdo. Prof. Dra. Dña. M.F. Lorenzo Gómez      Fdo. Prof. Dra. Dña. M.P. Sánchez Conde



A mi abuelo Adolfo



## AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis Directoras, Dra. Lorenzo Gómez y Dra. Sánchez Conde, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo. A la Dra. Lorenzo Gómez por desarrollar mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A mis compañeros del Servicio de Anestesiología de Salamanca, por los años que hemos pasado juntos, y en los que me habéis formado para un oficio que a posteriori se ha convertido en una de mis pasiones.

A mi familia, a mis abuelos y abuela que se han ido pero que siguen estando muy cerca. A mis hermanos Alfredo y Germán, y en especial a mis padres; por haberme inculcado unos valores sin necesidad de parafrasear o mentar a grandes pensadores, solamente con su ejemplo de sacrificio diario y capacidad de trabajo.

A Esther, que hace que quiera ser mejor persona y profesional, por darme aire cuando las rodillas flaquean, o simplemente por ser mi mejor compañera en la vida.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar, por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.



## ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	15
1.La cistopatía intersticial	17
1.1.Definición	17
1.2.Epidemiología	20
1.3.Cuestionarios	20
1.4.Patofisiología	22
1.5Clínica	24
1.6.Valoración diagnóstica	25
2.La vejiga	29
2.1.Anatomía vesical	29
2.2.Neurofisiología de la vejiga	30
3. El dolor crónico	47
3.1. Introducción	47
3.2. Definición	51
3.3. Terminología	52
3.4. Tipología	53
2.5. Mecanismos de modulación del dolor	60
2.6. Neuronanatomía del dolor	64
2.7. Evaluación del dolor	75

4. Dolor Pélvico Crónico	82
5. Tratamiento farmacológico del dolor	88
6. Sistemas de Neuromodulación	90
7. Tratamiento no neuromodulador en la CI	96
7.1. Dieta y comportamiento	97
7.2. Fisioterpia de suelo pelviano	102
7.3. Medicina alternativa	103
7.4. Fármacos orales	105
7.5. Fármacos endovesicales	111
7.6. Otras terapias	115
7.7. Cirugía	116
8. Neuromodulación	120
8.1 Técnicas de neuromodulación para cistopatía intersticial	120
8.1.1. Estimulación eléctrica transcutánea	120
8.1.2. Estimulación del nervio tibial posterior	121
8.1.3. Estimulación de raíces sacras	124
8.1.4. Estimulación de cordones posteriores	125
8.1.5. Otras técnicas	128
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	131
III. MATERIAL Y MÉTODO	135

1.Generalidades	<b>137</b>
2.Instalaciones	<b>138</b>
3.Método	<b>138</b>
3.1.Selección muestral	<b>138</b>
3.2.Diseño	<b>138</b>
3.3.Grupos de estudio	<b>139</b>
3.4.Variables estudiadas	<b>140</b>
3.5.Tamaño muestral	<b>142</b>
4.Consentimientos informados	<b>142</b>
5.Análisis estadístico	<b>143</b>
6.Conflicto de intereses	<b>143</b>
VI.RESULTADOS	145
1.Edad.	147
2.Sexo y resultados de efectividad	152
3.IMC	163
4.Tiempo de seguimiento	169
5.Escala visual analógica	177
6.Diagnósticos secundarios, antecedentes quirúrgicos y tratamientos concomitantes	196
V.DISCUSIÓN	221

VI.CONCLUSIONES	237
VII.BIBLIOGRAFÍA	241
VIII.ANEXOS	263

## **I. INTRODUCCIÓN**



## 1.CISTOPATÍA INTERSTICIAL

### 1.1.DEFINICIÓN.

La cistopatía intersticial (CI) es un síndrome clínico caracterizado por frecuencia urinaria y/o dolor pélvico en un paciente en el que no se puede establecer otra patología, como infección o litiasis del tracto urinario, carcinoma, o cistitis inducida por radiación o medicación (1). Se ha descrito como una inflamación crónica de la pared vesical de etiología desconocida que se manifiesta por un grado variable de frecuencia urinaria, urgencia y dolor suprapúbico y/o pelviano (2).

En 1987 el “National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases” (NIDDK) estableció los criterios de inclusión y de exclusión para delimitar esta enfermedad en los pacientes incluidos en los estudios de investigación (Tabla 1). El “Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study” modificó los criterios ampliando los requisitos para ser incluido un paciente, haciéndolos más útiles y prácticos a nivel clínico (Tabla 2).

Skene en 1878 introdujo el término de cistitis intersticial, y señaló que el no comprender o reconocer esta condición no hacía justicia ni al médico ni al enfermo (Skene 1878). En 1914, Hunner la denominó un “tipo raro de úlcera vesical”. Holm-Bentzen acuñó los términos "síndrome de vejiga dolorosa y mastocitosis del detrusor" (Holm-Bentzen 1987) pero un tercio de pacientes no tienen ni dolor ni aumento del número de mastocitos en el detrusor (3).

Actualmente se considera que hay dos tipos de CI: Clásica y sin-úlceras. La forma sin-úlceras presenta hemorragias petequiales (glomerulaciones, imágenes 1 y 2)

después de la hidrodistensión vesical tras anestesia (regional o general) y comprende el 90% de los pacientes. El otro tipo es el ulcerado o con úlceras de Hunner, y representa aproximadamente el 5-10% de pacientes. Alrededor de un 10% de pacientes no presentan ni hemorragias petequiales ni úlceras de Hunner (4). Los dos subtipos presentan características histopatológicas, inmunológicas, neurobiológicas y respuesta al tratamiento diferentes. Los pacientes con el tipo sin-úlceras son más jóvenes en el momento del diagnóstico y presentan mayor capacidad vesical funcional que los del tipo clásico (5).

Se debe investigar en varones con prostatitis no bacteriana crónica, síntomas del tracto urinario inferior persistentes, y en eyaculación dolorosa. Se ha establecido que corresponde a la categoría 3-B del síndrome de dolor pélvico crónico no inflamatorio. Al igual que en la población femenina, la disfunción sexual puede tener una importancia significativa en pacientes con CI (6).

Para ser diagnóstico de cistopatía intersticial, el paciente debe presentar:	
Glomerulaciones en el examen cistoscópico	Úlceras de Hunner (presentación clásica)
Y además	
Dolor vesical asociado	Urgencia miccional
El examen de las glomerulaciones debe ser realizado bajo anestesia y mediante distensión vesical de 80-100 cm de presión de agua durante 1-2 minutos. La vejiga debe ser distendida mas de dos veces previamente a la evaluación	
Las glomerulaciones deben: ser difusas ( presentes en 3 cuadrantes vesicales)	
Estar presentes en un radio de 10 glomerulaciones por cuadrante	
No estar presentes a lo largo del trayecto del citoscopio (para eliminar el artefacto del contacto por la instrumentación)	
<p>La presencia de alguno de los siguientes criterios excluyen el diagnóstico de cistopatía intersticial:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Capacidad vesical de más de 350 cc en la realización de la cistometría usando cualquier gas o líquido y con un llenado hasta la mitad de su capacidad total.</li> <li>2. Ausencia de urgencia por vaciamiento tras proceder al llenado vesical con 100 cc de gas o 150 cc de agua durante la cistometría, usando un ritmo de llenado de 30-100 cc por minuto.</li> <li>3. Aparición de contracciones vesicales involuntarias durante la cistometría usando el ritmo de llenado descrito en el anterior punto.</li> <li>4. Duración de los síntomas menos de 9 meses.</li> <li>5. Ausencia de nocturia.</li> <li>6. Mejoría sintomática con el uso de antibióticos, antisépticos urinarios, anticolinérgicos o antiespasmolíticos.</li> <li>7. Al menos 8 micciones al día.</li> <li>8. Diagnóstico de cistitis o prostatitis bacteriana en los últimos 3 meses.</li> <li>9. Cálculos vesicales o ureterales.</li> <li>10. Herpes genital activo.</li> <li>11. Cáncer cervical, vaginal, uretral o ureteral.</li> <li>12. Divertículo ureteral.</li> <li>13. Cistitis por ciclofosfamidias o por cualquier agente químico.</li> <li>14. Cistitis tuberculosa.</li> <li>15. Cistitis por radiación.</li> <li>16. Tumores vesicales benignos o malignos</li> <li>17. Vaginitis.</li> <li>18. Edad menor de 18 años.</li> </ol>	

TABLA 1. Criterios diagnósticos NIKKD. Adaptado de (7).

## 1.2.EPIDEMIOLOGÍA

Un estudio reciente en Finlandia estima la prevalencia de síntomas urinarios correspondientes a una probable CI en 450 de cada 100.000 mujeres, con un intervalo de confianza de 95% entre 100 y 800 (8). La prevalencia estimada en Estados Unidos es de 52 a 67 de cada 100.000 individuos, siendo la prevalencia del síndrome de vejiga dolorosa auto-informado o CI tan alta como de 870 de cada 100.000 individuos (9).

La CI se da más frecuentemente en mujeres, siendo la proporción mujer:varón de 6-10:1 (10). El pico de máxima incidencia está entre los 30 y los 40 años de edad. Aproximadamente el 25% de los pacientes tienen menos de 30 años (11). Los niños pueden padecer CI (12).

## 1.3.CUESTIONARIOS

Hay diversos cuestionarios para medir los síntomas urinarios y el dolor y evaluar cómo son de problemáticos para los pacientes. Los índices no pretenden diagnosticar la CI, sino que están diseñados para evaluar la severidad de los síntomas y monitorizar la progresión o regresión de la enfermedad con o sin tratamiento (13).

El cuestionario más utilizado es el índice de síntomas y problemas para cistitis intersticial de O'Leary-Sant (Tabla 3), el cual mide los síntomas del tracto urinario inferior y su impacto en los pacientes (14). Los índices se han diseñado para que se respondan conjuntamente, dado que la medida de la severidad de los síntomas aisladamente puede no describir adecuadamente la naturaleza problemática de la enfermedad desde la perspectiva del paciente. El paciente responde él mismo los dos cuestionarios, que preguntan acerca del mes previo. El rango del índice de síntomas va de 0 (normal) a 20 (síntomas más floridos), y el índice de problemas tiene un rango entre 0 (nada problemático) y 16 (muy problemático). Ambos índices son útiles en la

evaluación y manejo de los pacientes y particularmente útiles en ensayos clínicos de nuevos tratamientos, donde la fiabilidad, validez y reproductibilidad de las medidas de los resultados son de importancia crucial (14).

Otro cuestionario es la escala de la Universidad de Wisconsin para la cistitis intersticial (UW-IC) que mide los síntomas en mujeres que padecen la enfermedad (15).

<b>Cistitis intersticial: Síntomas</b>	<b>Cistitis intersticial: Problemas</b>
<p>Durante el pasado mes:</p> <p>Pregunta número 1: ¿Con qué frecuencia usted ha sentido una necesidad de orinar sin deseo previo (con urgencia, repentinamente)?</p> <p>0-Ninguna vez. 1-De una a cinco veces. 2-Menos de la mitad de veces. 3-Aproximadamente la mitad de las veces. 4-Más de la mitad de las veces. 5-Casi siempre.</p> <p>Pregunta número 2: ¿Usted ha tenido que orinar antes de que hayan pasado menos de dos horas después de la última vez que orinó?:</p> <p>0-Ninguna vez. 1-De una a cinco veces. 2-Menos de la mitad de veces. 3-Aproximadamente la mitad de las veces. 4-Más de la mitad de las veces. 5-Casi siempre.</p> <p>Pregunta número 3: ¿Cuántas veces se tiene que levantar durante la noche para orinar?:</p> <p>0-Nunca. 1-Una vez.. 2-2 veces. 3-3 veces. 4-4 veces. 5-5 o más veces.</p> <p>Pregunte número 4: ¿Ha sentido usted dolor o quemazón a nivel vesical?:</p> <p>0-Nunca. 1-Casi nunca. 2-Algunas veces. 3-Con bastante frecuencia. 4-Casi siempre. 5-Siempre.</p>	<p>Durante el último mes con qué frecuencia ha representado un problema para usted:</p> <p>Pregunta número 1: El número de veces que orina durante el día...</p> <p>0-No es un problema. 1-Es un problema muy pequeño. 2-Representa un pequeño problema. 3-Representa un problema mediano. 4-Supone un problema muy grande.</p> <p>Pregunta número 2: Durante la noche la frecuencia con la que se levanta a orinar...:</p> <p>0-No es un problema 1-Es un problema muy pequeño. 2-Representa un pequeño problema. 3-Representa un problema mediano. 4-Supone un problema muy grande.</p> <p>Pregunta número 3: El tener que orinar repentinamente sin previo aviso:</p> <p>0-No es un problema. 1-Es un problema muy pequeño. 2-Representa un pequeño problema. 3-Representa un problema mediano. 4-Supone un problema muy grande.</p> <p>Pregunta número 4: Discomfort, dolor, quemazón o presión en la vejiga:</p> <p>0-No es un problema 1-Es un problema muy pequeño. 2-Representa un pequeño problema. 3-Representa un problema mediano. 4-Supone un problema muy grande.</p>

TABLA 2. Índice de síntomas y problemas para cistitis intersticial de O'Leary-Sant  
Adaptado de O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology*. 1997;49(5A suppl):62

#### 1.4.PATOFISIOLOGÍA

Estudios recientes sugieren que la CI es una condición de etiología multifactorial con una vía final común de manifestación. Los posibles mecanismos incluyen:

- 1) Permeabilidad urotelial alterada.
- 2) Inflamación neurogénica.
- 3) Modulación inmune alterada.
- 4) Infección por agente no identificado.
- 5) Influencias hormonales.
- 6) Herencia.

**1) Permeabilidad urotelial alterada.** Esta teoría sostiene que el urotelio presenta una deficiente capa de glicosaminoglicanos (GAG) que permitiría que sustancias tóxicas de la orina contacten con el intersticio vesical provocando una inflamación transmural responsable de la CI. No está claro si la capa de GAG es disfuncional o deficiente (16, 17). Se ha demostrado una alteración en los niveles de glicosaminoglicanos en la orina de los pacientes con CI (18), y los últimos informes corroboran este desbalance, que tendría importancia tanto en la explicación patofisiológica del trastorno como en la monitorización de la enfermedad independientemente de la utilización de diferentes tratamientos (Lorenzo-Gómez et al, datos no publicados).

**2) Inflamación neurogénica.** Se ha sugerido en pacientes con vejigas de buena capacidad (19). Se han encontrado mastocitos cerca de las terminaciones nerviosas sensitivas vesicales. Los mastocitos de la mucosa promueven la infiltración de

neutrófilos, linfocitos T y B, monocitos y eosinófilos (20, 21). Por otra parte, la proliferación de fibras nerviosas podría estimular las poblaciones locales de mastocitos (22). Se han encontrado mastocitos activados en las biopsias de las glomerulaciones y de las úlceras de Hunner (23).

**3) Modulación inmune alterada.** El lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la fibromialgia, el síndrome de Sjögren (24, 25), los trastornos alérgicos y síntomas de intestino irritable (26) se han encontrado más frecuentemente en los pacientes de CI.

**4) Infección por agente no identificado.** Los cultivos de orina y de biopsias vesicales, así como técnicas genéticas como la reacción en cadena de la polimerasa, para identificar *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Mycobacterium*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Haemophilus*, virus y *Gardnerella vaginalis* han sido negativos en pacientes con CI, (27). Se ha sugerido la persistencia intracelular de la *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) con pilis tipo 1 (28). Se está investigando el origen de un factor tóxico urinario encontrado en el 95% de pacientes según un estudio (29).

**5) Influencias hormonales.** Los estrógenos podrían influenciar a los mastocitos activados encontrados en la vejiga de las pacientes, ya que estos mastocitos expresan mayor número de receptores estrogénicos de alta afinidad (30). Se ha relacionado la disfunción miccional en la menopausia con la influencia estrogénica en la vejiga a través de los receptores estrogénicos (31).

**6) Herencia.** La afectación de generaciones múltiples de pacientes, incluyendo niños, sugiere una base hereditaria. Se ha demostrado una mayor concordancia de CI entre gemelos monozigóticos que dizigóticos (32), (25).

Además los diferentes tipos de CI presentan diferencias en cuánto a su fisiopatología. El tipo clásico presenta espongiosis y dehiscencia urotelial, depósitos de mononucleares subepiteliales, perineurales y perivascuales. Alta densidad de mastocitos en el detrusor la lámina propia, y redistribución en el epitelio (33). El tipo sin-úlceras muestra dehiscencia urotelial; turnover del urotelio acelerado; perfil quercifilode de las células musculares del detrusor; y daño de los nervios intrínsecos y de las paredes de los vasos sanguíneos. En el tipo sin úlceras se ha descrito ultraestructuralmente un descenso de la proteína S-100 en las células de Schwann del sistema nervioso periférico, correspondiente a una patrón alterado de la inervación vesical. (19).

#### 1.4.CLÍNICA

Los síntomas de comienzo son relativamente moderados e intermitentes y evolucionan en poco tiempo a episodios de exacerbaciones y remisiones. Muchos pacientes sufren primeramente urgencia y frecuencia, apareciendo después dolor de severidad creciente, que se convierte en el síntoma dominante (1).

La frecuencia urinaria promedio es de 15 veces al día, pudiendo llegar a ser de hasta 60 micciones diarias. La nicturia puede deprivar del sueño que puede a su vez llevar a depresión (34), (1).

En otros pacientes predomina el dolor, con mínimas o ausentes frecuencia y urgencia. Muchas mujeres con dolor pelviano crónico (CPP) y hombres con prostatitis no bacteriana y prostatodinia pueden tener CI. Son pacientes con dolor vesical, dispareunia, y exacerbación perimenstrual de los síntomas, que suelen ser remitidas al ginecólogo, mientras que los pacientes con irritabilidad vesical se remiten al urólogo y

al ginecólogo como vejiga hiperactiva. En los casos severos el dolor puede ser continuo sin remisiones (34).

Hasta un 30% de pacientes pueden presentar dolor solamente y puede estar referido a la pelvis, uretra, vagina, área suprapúbica, abdomen inferior, parte baja de la espalda, cara interna del muslo, área inguinal en cualquier combinación (1).

A veces los pacientes son incapaces de realizar las actividades rutinarias diarias. La dispareunia puede ser severa. Los síntomas pueden dañar seriamente la vida personal y profesional del paciente y llevarle al suicidio (34), (1).

Los síntomas varían con el estadio de la enfermedad y con situaciones como alergias y ciclos hormonales. Pueden agudizarse durante o después de las relaciones sexuales, tanto en hombres como en mujeres (1).

Los síntomas miccionales irritativos, el dolor (pélvico, vesical, prostático, genital), la disfunción sexual y la comorbilidad de depresión y ansiedad, son similares en la CI y en la prostatitis bacteriana crónica/prostatodinia (35).

## 1.6. VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

La úlcera de Hunner en la cistoscopia y la capacidad vesical disminuida, definía la CI clásica o ulcerativa (36), y era el patrón oro hasta que Messing y Stamey describieron la forma más frecuente de CI, sin-úlceras y caracterizada por glomerulaciones y hemorragias submucosas después de la hidrodistensión bajo anestesia (37). El diagnóstico debe dejar de ser de exclusión. En Europa y Japón, el requisito de los criterios histológicos para el diagnóstico puede condicionar la baja prevalencia de la enfermedad en comparación con Norteamérica.

En 1987 y 1988 el “National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases” (NIDDK) de Estados Unidos estableció unos criterios diagnósticos para

incluir a pacientes en estudios de investigación (tabla 1) (38). Cuando se aplican esos criterios en el ámbito clínico son muy estrictos, y hasta un 60% de pacientes no los cumplen (39, 40) y sólo diagnostican los casos más avanzados (2). Los pacientes cuyo síntoma predominante sea el dolor (vesical o pelviano) con mínimos o ausentes síntomas irritativos (frecuencia, nicturia) quedarían excluidos (35). La edad inferior a 18 años es claramente un criterio insostenible como criterio de exclusión, dado que la CI ocurre en niños y adolescentes (12).

Las pruebas actuales para el diagnóstico incluyen: 1) Evaluación clínica y exploración física, 2) cistoscopia e hidrodistensión con o sin biopsia vesical, 3) evaluación urodinámica, y 4) test complementarios y marcadores urinarios.

**1) Evaluación clínica y exploración física.** Ante los síntomas característicos de la enfermedad, se han de excluir infección, litiasis o cáncer, mediante cultivos de orina, cultivos para BK y citología urinaria. En caso de microhematuria significativa se requiere siempre cistoscopia y estudio radiológico del tracto urinario superior. Es conveniente el uso de cuestionarios validados para obtener índices de síntomas y problemas, como el de O'Leary-Sant (Tabla 3) (14), así como realizar un diario miccional.

El examen físico frecuentemente revela molestia o sensibilidad en la pared vaginal anterior y en la base vesical en mujeres. Se ha de hacer diagnóstico diferencial con el divertículo uretral, disfunción del suelo pélvico, prolapso y endometriosis (a veces se precisa laparoscopia). Debe realizarse un examen neurológico. En los varones está indicado realizar tacto rectal, así como medir el residuo postmiccional.

**2) Cistoscopia e hidrodistensión con o sin biopsia vesical.** Se realiza bajo anestesia. Las glomerulaciones son pequeñas hemorragias petequiales que se ven tras la hidrodistensión (imágenes). No son patognomónicas de CI y que se pueden encontrar en vejigas desfuncionalizadas, tras quimioterapia intravesical y en otras condiciones (41-43), (44).

La úlcera de Hunner es un parche o mancha en la mucosa rojo amarronado (imágenes 3 y 4) que se llega a ver en el 10% de pacientes. Sugieren una enfermedad más severa (Waxman, Sulak, & Kuehl, 1998).

La biopsia no es necesaria para el diagnóstico, aunque ayuda a excluir otras patologías, como el carcinoma in situ. La presencia de mastocitos en la misma no es concluyente (45).

**3) Evaluación urodinámica.** El estudio video urodinámico completo no es necesario rutinariamente (37). Aunque excluye la inestabilidad del detrusor como causa de los síntomas irritativos, hasta un 14,6% de los pacientes con CI presentan contracciones no inhibidas del detrusor (46), que por otra parte eran un criterio de exclusión de la NIDDK (tabla 1). Los pacientes con CI presentan frecuentemente urgencia sensorial e inestabilidad, vejiga de reducida capacidad y dolor a pequeños volúmenes de llenado vesical (47). No se ha contrastado aún la utilidad de un estudio urodinámico modificado, que incluye un test de permeabilidad epitelial (48). En general, la urodinámica y la cistoscopia se reservan para pacientes con síntomas muy floridos o atípicos y para los que no responden al tratamiento (35).

#### **4) Test complementarios y marcadores urinarios.**

El test de PARSONS o test de sensibilidad de potasio intravesical consiste en la instilación intravesical de dos soluciones durante 3 a 5 minutos. La primera solución es agua estéril y la segunda es una solución diluída de 400 mEq/L de KCl. El paciente gradúa en una escala de 0 (no provocación) a 5 (acusada provocación) el dolor o urgencia y frecuencia miccionales que experimenta. Un test positivo se define como un cambio en la escala de  $\geq 2$  (49). Hasta un 25% de pacientes dan falso negativo (50). También resulta falso negativo en enfermedad muy severa y después del tratamiento (49, 50). Da falso positivo en caso de inestabilidad del detrusor (25%), cistitis por radiación (100%) y cistitis bacteriana (100%). Con una sensibilidad del 69.5% y una especificidad del 59%, además de ser potencialmente doloroso, se ha considerado que no es una herramienta válida (40).

Se han propuestos múltiples marcadores urinarios para apoyar el diagnóstico de la CI: Óxido nítrico, sintasa del óxido nítrico, epinefrina, ciclin guanosin monofosfato (cGMP), interleukina-1B, hemooxigenasa, la proteína de Tamm-Horsfall, glicosaminoglicanos (GAG) y el ácido hialurónico (18), el factor de crecimiento epidérmico ligado a heparina (HB-EGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento “insulin-like” -1 (IGF-1), el factor de crecimiento “insulin-like” ligado a proteína-3 (IGFBP-3), un factor antiproliferativo (APF), glicoproteína-51 (GP-51) y el análisis cuantitativo de imagen y morfometría (QIAM) de la alteración de los mastocitos y las fibras nerviosas vesicales (21, 51, 52).

## **2. LA VEJIGA**

### **2.1. Anatomía de la vejiga (53).**

La vejiga es un órgano único que se localiza en la parte central de la pelvis, tiene forma esférica-ovoidea y continúa con la uretra en su parte inferior. Se sitúa superiormente al suelo de la pelvis y anterior al útero y la vaginal. Cuando está vacía, se ubica enteramente dentro de la cavidad pélvica, posteriormente a la sínfisis púbica y al hueso del pubis; cuando está llena, rebasa superiormente la cavidad pélvica, sobresaliendo en el abdomen. La orina se transporta desde los riñones mediante movimientos peristálticos regulados por el sistema nervioso autónomo. La desembocadura oblicua de los uréteres en la vejiga hace que al irse llenando la misma se cierren mecánicamente, de forma que la orina no sea impulsada de forma retrógrada (54).

Por encima se relaciona con el peritoneo, las asas intestinales, el cuerpo del útero y los ligamentos laterales del útero. Por delante se une a la pared anterior de la pelvis mediante los ligamentos pubovesicales y contacta con el pubis por medio de la fascia umbílico-prevesical y el espacio retropúbico o de Retzius. La cara posteroinferior está en relación con el cuello del útero y la vagina separados por el tabique vesicovaginal. Las caras laterales se recubren de peritoneo y se relacionan con las arterias umbilicales. El vértice vesical se continúa con el uraco(55).

Su función es la de almacenar la orina acomodándose mediante distensión hasta volúmenes de 250-500 ml (capacidad fisiológica de la vejiga). Cuando alcanza su capacidad de llenado, la vejiga se vacía mediante la relajación de elementos

infravesicales (cuello y esfínter externo uretral) seguido de la contracción del detrusor, músculo vesical constituido por fibras musculares lisas de control vegetativo autónomo que debido a sus características elásticas, es capaz de distenderse hasta su capacidad máxima, sin apenas modificar su presión interna. En la mujer se acepta que la capacidad vesical es mayor que en el hombre(55).

La uretra se extiende desde el cuello de la vejiga hasta la vulva, describiendo una ligera curva cóncava anteriormente. Su longitud media es de 3 cm, y su diámetro es normalmente 7 mm, siendo muy distensible. Se divide en uretra pélvica y uretra perineal, estableciendo como punto de división el diafragma urogenital. La uretra pélvica se relaciona con la vena dorsal del clítoris, el plexo venoso vaginal, los ligamentos pubovesicales y la sínfisis del pubis. La uretra perineal contacta con el tabique véstico-vaginal, los músculos transversos profundos del periné y esfínter de la uretra, los cuerpos cavernosos del clítoris y el bulbo del vestíbulo(55).

## **2.2. Neurofisiología de la vejiga**

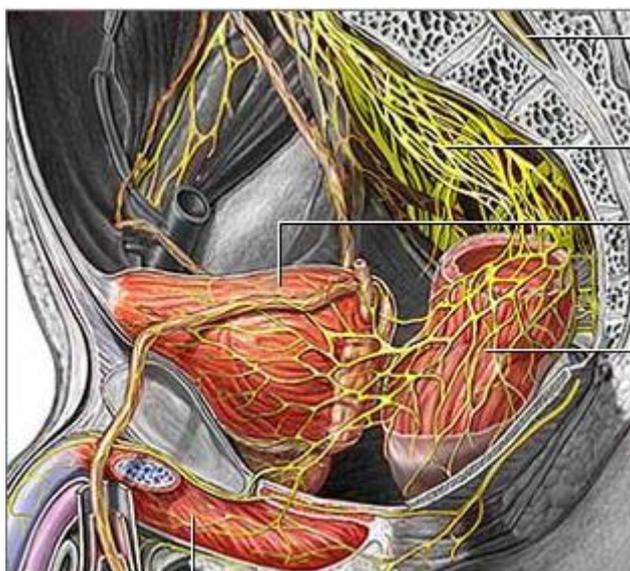
En este apartado se ha tomado como referencia el capítulo dedicado a este tema en el trabajo de la Dra. Padilla (56).

### **2.2.1. Introducción.**

En la pelvis encontramos los órganos urinarios y digestivos terminales y los sexuales o reproductores, además de los músculos del periné ya descritos en temas anteriores. La inervación de la pelvis es compleja debido a la formación de múltiples plexos nerviosos que originan fibras simpáticas y parasimpáticas para la regulación de la función de las distintas vísceras alojadas en ella.

En el varón, la inervación tiene como función la regulación de la micción y la defecación, pero además controla la eyaculación y la erección penéana. En la mujer, las alteraciones del equilibrio neurofisiológico conllevan alteraciones en la continencia urinaria, en la defecación, y síndromes de dolor pélvico crónico.

En este tema estudiaremos las vías aferentes y eferentes, su interrelación y las implicaciones patológicas de su alteración.



*Figura 1: Ilustración de la distribución de los plexos nerviosos en la pelvis (57).*

## **2. Neurofisiología de la micción (58-61).**

El almacenamiento y la eliminación voluntaria periódica de la orina dependen de la actividad de la vejiga, por un lado, y del cuello vesical, la uretra y el esfínter uretral externo por otro. Sin embargo, este proceso está gobernado por circuitos centrales que amplifican las contracciones vesicales para el vaciado, controlan la frecuencia de vaciamiento y coordinan la actividad de la musculatura lisa vesicouretral y de la musculatura estriada del esfínter uretral externo.

Esta regulación viene determinada por el equilibrio entre el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) y el sistema nervioso somático a través de la

actuación sobre los receptores que se encuentran en vejiga, uretra y musculatura periuretral.

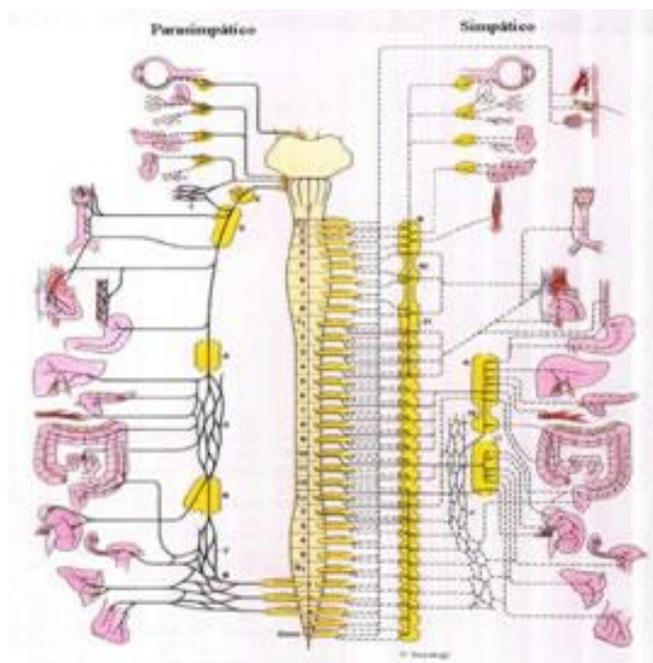
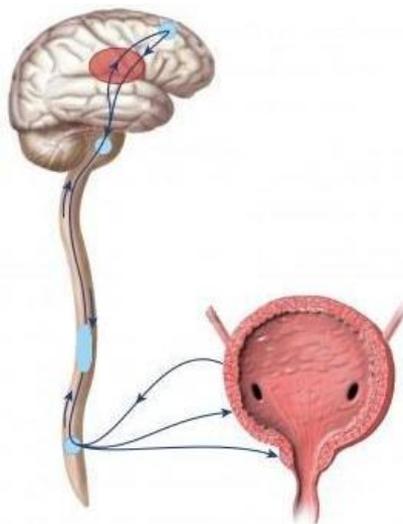


Figura 2: Esquema de inervación del sistema nervioso autónomo(62).

En el grupo medial del tegmento pontino encontramos el centro de control de la micción o *núcleo de Barrington*.

A nivel de la columna motora del asta ventral de la médula espinal S2-S4 se encuentra el *núcleo de Onufrowic* del que salen los axones que inervan el esfínter uretral externo y las neuronas parasimpáticas vesicales.

El segmento medular toracolumbar (T10-T12) aloja las neuronas preganglionares simpáticas para la inervación vesical.



*Figura 3: Esquema de los centros de control de la micción(63).*

Cuando la vejiga se llena se produce la aferencia vesical en los mecanorreceptores del detrusor y de la mucosa, llevando la información a través de la vía espinoreticular a la protuberancia y de ahí al centro de la micción, al mesencéfalo, al tálamo y a la corteza cerebral. Mientras tanto, el simpático mantiene inhibidas las neuronas parasimpáticas a través de receptores  $\alpha_2$  y activada la relajación del detrusor mediante receptores  $\beta_2$ . Desde el grupo lateral del tegmento pontino se activa el núcleo de Onufrowic, que aumenta el tono del esfínter uretral externo.

Una vez se completa el llenado de la vejiga, se percibe la necesidad de vaciado. Si no es posible vaciar la vejiga, el giro frontal inferior actúa sobre la corteza del giro cingulado anterior, el núcleo preóptico hipotalámico y la sustancia gris periacueductal inhibiéndolos y controlando la urgencia miccional. Desde la corteza prefrontal se activa el territorio prerrolándico del territorio muscular perineal que promueve la contracción voluntaria de la musculatura del suelo pélvico, que contribuye al retraso de la evacuación.

Si sí es posible vaciar la vejiga, el giro frontal inferior libera el giro cingulado anterior, el núcleo preóptico hipotalámico y la sustancia gris periacueductal. Los dos

últimos activan el grupo medial pontino (de Barrington) e inhiben el grupo lateral. Con ello se produce la inhibición del núcleo sacro de Onufrowic y de la vía simpática y la activación de la vía parasimpática que favorece la contractilidad vesical. La relajación del esfínter uretral externo se produce por la proyección del centro pontino de la micción sobre las interneuronas inhibitorias sacras de la comisura gris dorsal que inhiben el núcleo de Onufrowic.

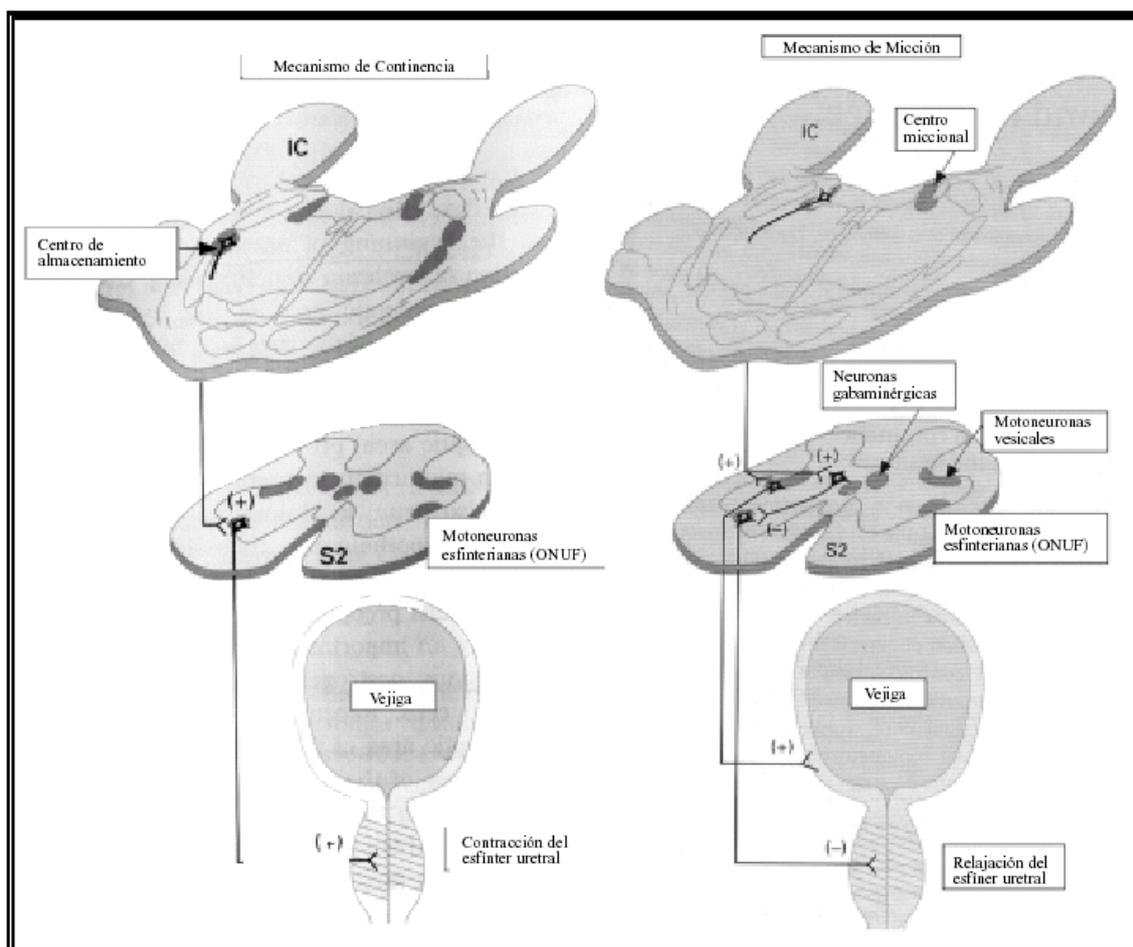


Figura 4: Esquema del control neurofisiológico de la micción (64).

La vejiga, el cuello vesical, la uretra y el esfínter uretral externo reciben su inervación a partir de tres sistemas periféricos de distinto carácter (65):

- Los nervios esplácnicos pélvicos: visceral parasimpático.
- Los nervios hipogástricos: visceral simpático.
- Los nervios pudendos: somático.

Los nervios esplácnicos e hipogástricos forman el plexo pélvico o hipogástrico inferior, situado a ambos lados del recto, vejiga y los órganos génito-reproductores en forma de lámina.

### 3. Circuitos neurológicos miccionales (66, 67).

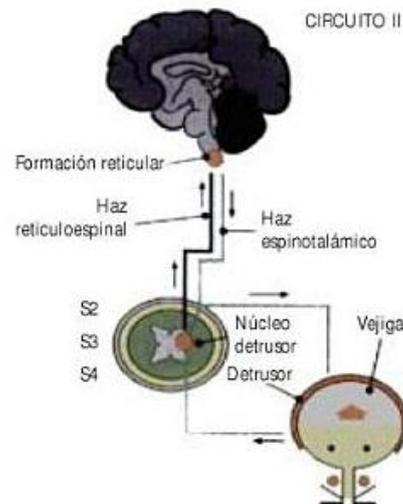
En 1975, Bradley propuso la organización del reflejo de la micción en cuatro circuitos (66):

- Circuito n°. 1: Córtico-Protuberancial o Centro volitivo del reflejo del detrusor. Es el responsable del control voluntario de la micción y está integrado por núcleos corticales, subcorticales y cerebelosos. Es exclusivamente encefálico, y relaciona entre sí la corteza detrusoriana y el núcleo motor del detrusor de la formación reticular, con la adición de las proyecciones límbicas y las estaciones talámicas y gangliobasales.



- Figura 5. Circuitos neurológicos miccionales, número 1.
- Circuito n°. 2: Troncoencéfalo – Medular (sacro). Regula la contracción coordinada y sostenida del detrusor. Lo constituyen las vías que conducen la sensibilidad propioceptiva del detrusor, vía nervio pélvico, a los cordones posteriores medulares hasta el núcleo motor del detrusor en la formación reticular, el propio núcleo y los haces reticuloespinales que

desembocan en el núcleo sacro, con sus axones motores que, a través del nervio pélvico, retornan al detrusor.



- Figura 6. Circuitos neurológicos miccionales, número 2.
- Circuito nº. 3: Vésico – Sacro – Esfinteriano estriado. Es de carácter segmental, y está formado por los axones sensitivos aferentes propioceptivos del nervio pélvico, que estableciendo sinapsis en el núcleo pudendo sacro deprimen sus descargas motoras, lo cual, a través del nervio pudendo, produce la relajación de la musculatura estriada periuretral. Por lo tanto, coordina a detrusor y esfínter estriado durante la micción.

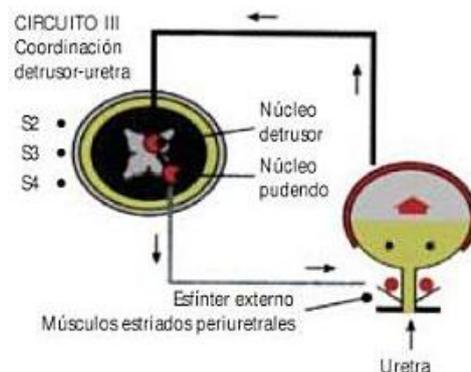


Figura 7. Circuitos neurológicos miccionales, número 3.

- Circuito nº. 4: Córtico – Sacro – Esfinteriano estriado. Es el responsable de la contracción y relajación voluntaria del esfínter estriado uretral, siendo el *primun movens* del inicio y cese de la micción. Distinguimos dos niveles:

- 4-A: Nivel supramedular: las vías aferentes propioceptivas conscientes originadas en los husos y tendones de la musculatura del suelo pélvico se reúnen en el nervio pudendo y viajan por las columnas medulares posteriores y el lemnisco medio hacia el tálamo y área pudendo cortical. Desde ahí parten las vías eferentes corticoespinales, que por la cápsula interna, pedúnculos cerebrales, pirámide bulbar y columnas laterales medulares alcanzan las neuronas motoras del núcleo pudendo sacro.
- 4-B: Nivel segmental.

La suma de impulsos de ambos niveles origina eferencias mediadas por axones motores que a través del nervio pudendo regularán el tono y la contracción de los músculos del suelo pélvico.

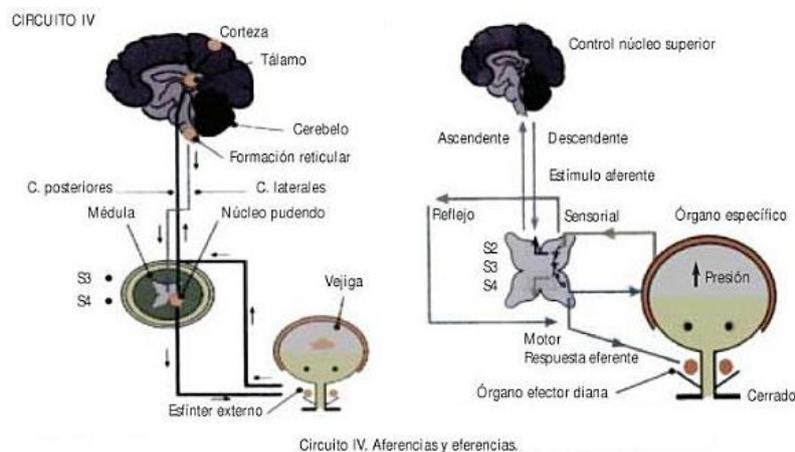


Figura 8. Circuitos neurológicos miccionales, número 4.

La correcta integración y funcionamiento de todas estas vías y centros implica los siguientes componentes funcionales en una vejiga normal:

- Sensibilidad perineal intacta;
- Ausencia de alteraciones en la sensibilidad vesical y uretral;
- Aparición del primer deseo miccional a los 150-250 ml de repleción;
- Micción inminente con capacidad vesical entre 350-550 ml;
- Presión intravesicales inmodificadas hasta que no se alcance la capacidad vesical;
- Iniciación o interrupción de la micción de modo voluntario;
- Presentación de la inhibición cuando ésta es requerida, voluntariamente;
- Continencia durante el sueño.

#### **4. Inervación de los sistemas esfinterianos urinarios en la mujer(68).**

Para que se realice la micción es necesario que los esfínteres se relajen y que el detrusor se contraiga. El detrusor gracias a la elasticidad de sus fibras musculares se acomoda durante la fase de llenado sin que exista un aumento significativo de la presión, por lo que no se percibe la sensación de llenado, hasta alcanzar su capacidad fisiológica de 250-500 ml en que se estimulan los barorreceptores de la pared vesical, se estimulan las fibras aferentes y aparece la sensación de llenado vesical y el deseo miccional.

A través de las vías sensitivas aferentes del nervio pélvico llega al Centro miccional de Budge, penetra por las astas posteriores y se dirige al núcleo parasimpático

donde se produce la respuesta motora que sale por las astas anteriores y llega al detrusor que se contrae en la fase de vaciado.

La disposición anatómica de sus fibras y su inervación simpática hace que el cuello vesical descienda, y la plataforma base se transforme en embudo y se abra simultáneamente a la contracción del detrusor. Cuando una pequeña cantidad de orina llega a la uretra, fibras sensitivas del núcleo pudendo informan y, si no se dan las condiciones adecuadas, contraen el esfínter externo para evitar la salida de la orina, hasta que las condiciones sociales permitan su relajación y así iniciar la micción. Si el intento miccional fracasa el cuello se retrae a su posición original y desaparece el embudo, mientras que si la micción avanza éste se agranda y el cuello se abre súbitamente.

Esta transformación en embudo se debe a la contracción del trígono que actúa como área de gatillo provocando la contracción de todas las capas del detrusor. Gracias a la integración refleja la inervación somática del esfínter externo se inhibe al estimularse el sistema parasimpático. Y si se estimula la contracción del esfínter externo, el estímulo del parasimpático se inhibe.

El paso final de la micción voluntaria implica la inhibición de la actividad neural somática eferente hacia el esfínter estriado y la inhibición de todos los aspectos del reflejo simpático espinal evocado durante el llenado. En última instancia la actividad del nervio pelviano parasimpático eferente es el factor responsable de una contracción altamente coordinada de toda la musculatura lisa vesical. Se produce una disminución de la resistencia a nivel del cuello vesical, con una remodelación adaptadora o infundibulización del tracto vesical de salida relajado. Además de inhibir cualquier reflejo que promueva la continencia producido durante el llenado vesical, la modificación de la resistencia del tracto de salida también podría incluir una relajación

activa inducida por los receptores betaadrenérgicos del área esfinteriana lisa o una relajación a través de un mecanismo no colinérgico y no adrenérgico (69).

### **5. Inervación de los sistemas esfinterianos urinarios en el varón (58).**

La inervación de la musculatura lisa del esfínter preprostático y prostático procede de las raíces simpáticas L2 y L3, que atravesando los ganglios de la cadena paraaórtica a este nivel descienden hasta la situación de los nervios espláncnicos tercero y cuarto para constituir el plexo hipogástrico superior. Después originará los nervios hipogástricos derecho e izquierdo. Estas fibras preganglionares sinaptan con las fibras cortas  $\alpha$ -adrenérgicas postganglionares, cuyos núcleos se sitúan a nivel del plexo pélvico, emplazado sobre las facetas laterales del recto, la vejiga, la próstata y las vesículas seminales.

La inervación del complejo esfinteriano estriado procede de las raíces S2 y S3 y conforma las ramas espláncnicas de los nervios pélvicos a través del plexo pélvico. Además, la musculatura estriada periuretral recibe su inervación de la raíz espinal S2 a través del nervio pudendo.

La orina se mantiene en el interior de la vejiga gracias a la acción del esfínter vesical interno bajo control noradrenérgico simpático. Es probable que alguna de las fibras longitudinales del músculo liso uretral posean la misma inervación. El esfínter estriado prostatomembranoso contiene tanto fibras de activación rápida como fibras de activación lenta. Las fibras lentas con inervación somática funcionan de un modo similar al del esfínter pasivo. El esfínter periuretral estriado, por su parte, posee inervación somática y permite el cese voluntario de la micción.

El sistema del cuello vesical, en íntimo contacto con la musculatura lisa de la uretra, parece tener un papel en el mantenimiento de la continencia, aunque no posee la

estructura propia de esfínter. Está compuesto por fibras musculares lisas y fibras elásticas, colocadas de forma concéntrica, cuya contracción produce un engrosamiento de la capa mucosa suprayacente que ayuda a mantener cerrada la uretra durante la fase de llenado vesical. El tono a este nivel aumenta conforme se incrementa el llenado vesical. Sin embargo, la función principal del esfínter preprostático, aunque actuando bajo estimulación noradrenérgica, es mantener cerrada la uretra posterior durante la eyaculación.

El esfínter estriado prostatomembranoso comprime la luz uretral en sentido anteroposterior, ejerciendo el mayor efecto de cierre a nivel de la uretra membranosa. Su mecanismo de acción es sinérgico con el de la musculatura estriada periuretral del sistema del elevador del ano. La contracción activa del suelo pélvico no sólo eleva la base vesical y alarga la uretra, sino que probablemente también ejerza su función constriñendo la uretra membranosa. Su contracción ejerce una inhibición refleja de las fibras del detrusor actuando directamente sobre el núcleo detrusoriano a través de neuronas pélvicas cortas. La relajación voluntaria del suelo pélvico inicia una contracción recíproca del detrusor, facilitando el vaciamiento vesical.

## **6. Neurofisiología de la erección(70, 71).**

La próstata recibe inervación tanto del sistema nervioso simpático como del parasimpático. La inervación simpática procede de neuronas preganglionares de los niveles medulares L1 y L2 que atraviesan el plexo hipogástrico superior. El músculo liso intraprostático se encuentra inervado por fibras postganglionares procedentes del plexo hipogástrico inferior o pélvico, emplazados en una situación lateral a vejiga y próstata y que emplean como neurotransmisores a la adrenalina y al neuropéptido Y.

Por otra parte, la función del epitelio prostático se encuentra bajo el control de nervios procedentes de las fibras preganglionares de los nervios pélvicos o espláncnicos procedentes de las raíces espinales S2-S4 vía plexo pélvico. Estas fibras, a su vez, hacen sinapsis en el plexo prostático antes de distribuirse en la próstata como fibras postganglionares que liberan acetilcolina, y en algunas ocasiones neuropéptido Y.

Los nervios somáticos proceden de las raíces sacras S2-S4 e inervan al esfínter externo a través de los nervios pudendos. El plexo hipogástrico superior se encuentra conectado con el plexo pélvico, desde donde los nervios simpáticos se distribuyen hacia los plexos vesical y prostático. Los nervios parasimpáticos procedentes de las raíces sacras S2, S3 y S4 se unen a los nervios espláncnicos hasta alcanzar el plexo prostático. Los ganglios de los nervios simpáticos y sus fibras postganglionares parten del plexo prostático hacia la cubierta prostática fascial.

En la entrada de los conductos eyaculadores en el parénquima prostático los nervios son mucho más numerosos y se concentran en grupos ganglionares que se interconectan entre sí para formar el plexo prostático, distribuidos entre las vesículas seminales y la próstata, y el plexo vesical, entre vejiga y próstata. Desde la confluencia entre la fascia pélvica lateral y la fascia de Denonvilliers emerge una gran madeja de fibras nerviosas que formarán el haz neurovascular prostático, de situación posterolateral, alcanzando los nervios cavernosos. Desde este haz parten fibras que se distribuyen principalmente sobre la superficie posterior de la mitad craneal de la próstata (ramas prostáticas principales), otras que ingresan en el interior del parénquima acompañando a los conductos eyaculadores y otras que se adentran en la próstata desde una situación más caudal (ramas prostáticas apicales).

Todas estas fibras nerviosas transcurren a lo largo y a través de la cubierta prostática para penetrarla en íntima asociación con los vasos capsulares. Además de las

fibras nerviosas, es posible identificar pequeños ganglios parasimpáticos en el interior de la próstata que posibilitan la sinapsis de los nervios secretores postganglionares.

Las fibras de los haces neurovasculares inervan los cuerpos cavernosos, el recto, la próstata y la musculatura del elevador del ano. Estos tres últimos reciben vascularización de vasos también contenidos en el haz neurovascular. Las ramas arteriales y nerviosas proporcionan vascularización e inervación a las caras ventrolaterales del recto. Las fibras nerviosas que componen el haz neurovascular pasan a través de pequeñas aberturas en la fascia pélvica lateral más distalmente para inervar las porciones inferiores del complejo del elevador. La inervación del recto se dispone en los segmentos posteriores y posterolaterales, entre la fascia de Denonvilliers y la fascia pararrectal. La inervación del elevador se encuentra emplazada a nivel de la sección lateral y desciende hacia caudal a través de la fascia pélvica lateral. Los nervios cavernosos, por otra parte, junto a la inervación específica de la próstata discurren a lo largo de las paredes posterolaterales de la próstata, donde la porción prostática se dispone ligeramente hacia delante.

Desde las neuronas en la médula espinal y los ganglios periféricos, los nervios simpáticos y parasimpáticos se unen para formar los nervios cavernosos (ramas del plexo pelviano) que ingresan en los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso para generar los episodios neurovasculares durante la erección (parasimpático) y la detumescencia (simpático). Los nervios somáticos son los principales determinantes de la sensación y la contracción de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso, los que, con sus interconexiones con el elevador del ano (inervados por el pudendo), parecen ejercer una acción importante en la erección.

La contracción de los músculos isquiocavernosos produce la fase de erección rígida, mientras que para la eyaculación es necesaria la contracción rítmica del músculo

bulbocavernoso. Las neuronas motoras se encuentran en el núcleo de Onuf y se reúnen en el nervio pudendo. El nervio dorsal del pene, rama terminal del anterior, constituye la vía aferente de la erección refleja y lleva impulsos desde la piel del pene, prepucio, frenillo, glande y del tejido conectivo del septo intercavernoso hasta la médula. La erección psicógena se inicia en centros supraespinales por estímulos auditivos, visuales, imaginativos y olfatorios y están probablemente mediadas por vías parasimpáticas y por liberación del centro parasimpático.

### **Neurofisiología de la defecación (72, 73).**

La neurofisiología de la defecación está todavía por aclarar y depende de la integridad de las estructuras anatómicas y neuronales, así como de la correcta coordinación de muchos sistemas mecánicos y presivos que permiten el desarrollo de este automatismo. Se sabe que se vehiculiza a través de los sistemas somático, simpático y parasimpático. El aprendizaje se produce en la infancia y con diferencias entre los dos sexos, lo cual tiene importancia funcional posterior.

Las heces llegan a la ampolla rectal impulsadas por el movimiento peristáltico colónico y excitan los receptores de distensibilidad, más abundantes en el recto distal, con lo que se inicia la sensación de necesidad de defecación. A continuación, la llegada de heces desencadena, a través de un primitivo estímulo parasimpático y disminución del tono simpático, el reflejo rectoanal inhibitorio por el que se relaja el esfínter anal interno. La relajación del esfínter interno permite el paso de una “muestra” de contenido rectal al canal anal, que se queda ahí momentáneamente detenida por la contracción persistente y voluntaria del esfínter anal externo. Los receptores especializados de la pared del canal anal son entonces capaces de determinar el estado físico y la consistencia de la muestra.

La decisión voluntaria de no realizar la defecación implica el desencadenamiento de un conjunto de movimientos y funciones imprescindibles para la continencia. Primero, se produce la contracción de los músculos del suelo pélvico, que elevan y constriñen el recto (*flutter valve*). A continuación, el tono simpático se eleva, aumentando así tanto la tolerancia a la dilatación rectal, como la contracción del esfínter anal interno. La elevación del canal anal junto con todo el suelo pélvico y el músculo *puborectalis* implica un cierre del ángulo ano-recto que se convierte así en una verdadera barrera para el avance del bolo fecal. La presión abdominal se ejerce entonces sobre la parte distal del recto, aplanada sobre el suelo pélvico tenso y elevado, lo que actúa como una “válvula de presión” (*flap valve*) que colapsa la ampolla rectal y obliga a las heces a reascender. La escasa o nula presencia de receptores de distensión en la mucosa rectal más alta permite la desaparición de la urgencia defecatoria, hasta que al cabo de un tiempo, el nuevo descenso de heces hacia la ampolla rectal obliga a repetir el proceso.

Tras la llegada de la “muestra” al canal anal y la decisión voluntaria de defecar, el proceso se cumplirá también de forma automática. Como en el caso anterior, se produce inicialmente una disminución del tono simpático y aumento del parasimpático. Sin embargo, a la relajación del esfínter anal interno le siguen también la del esfínter externo y los músculos del suelo pélvico, con el consiguiente descenso del periné. El ángulo ano-rectal se abre y permite el paso de heces impulsadas por el aumento de la presión abdominal, que ejerce una automática e intensa maniobra de Valsalva que incluye la contracción diafragmática con un simultáneo cierre de la glotis y la contracción de la musculatura abdominal. Se produce así la emisión fecal.

Un aspecto a destacar es la posibilidad de mantener cierto grado de contracción incompleta del esfínter anal externo durante esta fase. Si el contenido emitido contiene suficiente cantidad de aire, se produce un efecto de vibración.

La continencia fecal depende, por tanto, de un conjunto de factores y nunca de uno sólo. La exacta interrelación entre ellos y su correcto funcionamiento es lo que permite que la defecación pueda hallarse insertada sin problemas en la actividad social de los individuos. El factor más importante es la consistencia de las heces, hasta el punto de que su carácter líquido absoluto suele ser causa de incontinencia, aun ante la normalidad del resto de factores, de tipo muscular, colónico o de conformación anatómica y mantenimiento de presiones. Por otra parte, la falta de control superior en la función decisoria de la defecación y en el control voluntario de los músculos del suelo pélvico son la causa de la incontinencia fecal en la demencia y otras enfermedades neurológicas.

En la primera infancia, por la misma razón, sólo se alcanzará la continencia fecal tras el aprendizaje y la automatización de estas funciones. En enfermedades psiquiátricas puede observarse incontinencia fecal en el contexto de actitudes antisociales. Pero lo más frecuente es observar este trastorno en pacientes en los que se reúnen varios factores: hipotonía y elongación de los músculos del suelo pélvico en edades algo avanzadas, lesión traumática en el canal anal o en las regiones perineales en las multíparas, alteraciones en el control neurológico funcional por neuropatía de pudendos, neuropatía diabética o enfermedades neurológicas centrales.

Por lo tanto, podemos resumir que para asegurar una continencia fecal normal es necesario tener:

- Normalidad de las estructuras anatómicas;
- Capacidad de dilatación rectal para almacenamiento;
- Suficiente músculo estriado con buena contracción en el suelo pélvico;
- Función normal del esfínter anal interno;
- Conservación del reflejo rectoanal inhibitorio;
- Conservación de los automatismos y reflejos medulares y del tronco cerebral;
- Propiocepción conservada en los músculos estriados del suelo pélvico;
- Conservación de la sensibilidad en la mucosa del canal anal;
- Heces suficientemente consistentes.

### **3. EL DOLOR CRÓNICO**

#### **3.1. INTRODUCCIÓN**

Aproximadamente uno de cada cinco europeos sufre de dolor crónico. Parece que a nivel nacional, la prevalencia es ligeramente menor a la media europea, aunque los estudios epidemiológicos realizados son escasos (74),(75).

La complejidad para medir el dolor y sus diferentes manifestaciones, dado su carácter subjetivo, pueden dificultar establecer su origen y manejo, por lo que el diagnóstico e identificación de la mejor opción terapéutica puede llevar tiempo. El estudio Pain Proposal reflejó una situación preocupante. En el año 2010, en España, más de un tercio de los pacientes (39 %) tardaron más de un año en ser diagnosticados y el 13 % de personas no lograron un diagnóstico. El tiempo medio de demora hasta el

diagnóstico en España era, al igual que en Europa, de 2,2 años. Las consultas por dolor en España son muy comunes, tanto en atención primaria como en urgencias. La mayoría de ellas (hasta un 80 %) se resuelven en el ámbito de la atención primaria y el resto se deriva al especialista; si allí no se resuelven entonces pasan a las unidades del tratamiento del dolor (UTD). La escasez de recursos en las UTD, unida a la indefinición en la tipología de pacientes en que está incluida la derivación de las mismas, hace aumentar las listas de espera y alarga el proceso de tratamiento. Ambos factores traen como consecuencia el estancamiento de la enfermedad en los pacientes. Cuando se logra educar a los pacientes de larga duración en el padecimiento y el control del dolor, en lugar de en la desaparición del mismo, estos pasan de nuevo al médico de AP para los controles periódicos. Según la Sociedad Española del Dolor (SED), aproximadamente el 2 % de los pacientes con dolor crónico se encuentran en las UTD, el 83 % en AP y el 15 % en el especialista (InSites Consulting. Pain Proposal Patient Survey. July-September 2010)

Además de afectar considerablemente al ámbito social, laboral y familiar del enfermo, el dolor crónico supone un carga económica considerable para el sistema sanitario (76).

Desde el punto de vista económico, el dolor crónico genera gastos debidos a la atención sanitaria y a pérdidas potenciales de producción. Aunque el coste del dolor crónico es difícil de calcular, ya que no se dispone de datos globales, se cree que cuesta a Europa más de 300 billones de euros (20) o en torno al 1,5- 3 % del PIB (4,21). En España se estima que el coste total (directo e indirecto) que ocasiona el dolor crónico sería de 16.000 millones de euros anuales, lo que supone el 2,5 % del PIB.

Las consultas con los especialistas del dolor parecen ser las responsables de la mayor parte de los costes directos debidos al dolor crónico. Por tanto, que la reducción

del dolor, mediante el uso de medicamentos y terapias/ dosis adecuadas, se asocia a una reducción de la utilización de recursos sanitarios, en especial de las visitas realizadas (77).

Aunque los costes sanitarios directos derivados del manejo del dolor crónico son considerables, esto es sólo una parte del problema cuando se compara con el impacto de los costes indirectos atribuibles al dolor crónico en el conjunto de la economía. No hay duda que el dolor crónico reduce considerablemente la capacidad laboral. El dolor crónico impone una pesada carga tanto a empleados como a las empresas, ya que la mayoría de los costes indirectos están relacionados con el entorno laboral. La magnitud de los costes indirectos, bien en bajas laborales o en pérdidas de productividad, supera con creces a los costes directos ocasionados por el dolor, lo que sugiere que una mejora de la eficacia de la gestión del dolor podría cosechar grandes recompensas económicas. Los pacientes con dolor crónico hacen uso del sistema sanitario con más frecuencia que aquellos que no lo padecen, además existe una relación directa entre la gravedad del dolor y el uso de recursos sanitarios). Una encuesta realizada en 2011 en España reflejó que los pacientes con dolor crónico acuden tres veces más al médico que los pacientes sin patología, casi el doble en el caso de padecer dolor moderado (78) (79).

Prevalencia de dolor crónico	17%
Pacientes aislados socialmente a causa del dolor	27%
Porcentaje de pacientes que tardaron más de un año en ser diagnosticados	39 %
Tiempo medio de diagnóstico	2,2 años
Porcentaje de pacientes que consideran recibir un tratamiento no adecuado	29 %
Tiempo medio en recibir un tratamiento adecuado	1,6 años
Porcentaje de pacientes descontentos con el tiempo de espera para recibir un tratamiento adecuado	48 %
Número de consultas médicas realizadas al año a causa del dolor	6,6
Porcentaje de pacientes incapaces de trabajar a causa del dolor	21%
Porcentaje de médicos que expresaron su deseo de recibir formación adicional sobre el manejo del dolor crónico	85%
Media anual de días de baja laboral a causa del dolor	14 días

*TABLA 3. Situación actual del dolor crónico en España. Adaptado de Torralba et al. (80).*

### 3.2.DEFINICIÓN DE DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain –IASP–) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial, o que puede describirse en relación con dicha lesión. (81) (82).

El dolor es un fenómeno complejo y multifactorial que depende de la interacción de factores fisiológicos, psicológicos y socioculturales. Básicamente, el dolor se produce cuando llegan a distintas áreas corticales del SNC un número de estímulos suficientes a través de un sistema aferente normalmente inactivo, produciéndose no sólo una respuesta refleja, ni sólo una sensación desagradable, sino una respuesta emocional con varios componentes (83):

- Componente sensorial-discriminativo: hace referencia a cualidades estrictamente sensoriales del dolor, tales como su localización, calidad, intensidad y sus características temporo-espaciales.
- Componente cognitivo-evaluativo: analiza e interpreta el dolor en función de lo que se está sintiendo y lo que puede ocurrir.
- Componente afectivo-emocional: por el que la sensación dolorosa se acompaña de ansiedad, depresión, temor, angustia etc. Respuestas en relación con experiencias dolorosas previas, a la personalidad del individuo y con factores socio-culturales.

En el siguiente apartado se describen con detalle los dos tipos básicos de dolor, agudo y crónico, entre los que existen importantes diferencias. Mientras que el primero

es predominantemente un síntoma o manifestación de lesión tisular, el dolor crónico se considera como una enfermedad en si mismo. El dolor crónico persiste durante un período de tiempo superior a los tres meses y, con frecuencia, es de difícil tratamiento; puede causar problemas importantes al paciente; y tiene repercusiones negativas sobre su calidad de vida. El dolor crónico se clasifica en oncológico y no-oncológico. Ambos pueden ser de origen nociceptivo (somático o visceral) y neuropático..

### 3.3.TERMINOLOGÍA

A continuación se describen los términos y definiciones estándar recomendados por el Subcomité de Taxonomía de la IASP (84):

Alodinia	Dolor provocado por un estímulo que, en condiciones normales, no lo provoca.
Analgesia	Ausencia de dolor ante un estímulo normalmente doloroso.
Anestesia dolorosa	Percepción de dolor en un área anestésica o insensible.
Artralgia	Dolor referido a una articulación.
Causalgia	Síndrome caracterizado por dolor quemante, alodinia e hiperpatía, secundario a una lesión nerviosa traumática.
Dermatoma	Segmento sensorial cutáneo correspondiente a una metámeranerviosa.
Disestesia	Sensación desagradable, espontánea o evocada.
Dolor por desaferentación	Secundario a la pérdida de estimulación sensorial del Sistema Nervioso Central (SNC) desde el Sistema Nervioso Periférico.
Dolor central	Asociado con lesiones del SNC.
Dolor fisiológico	En el que hay una relación entre el estímulo y la respuesta.
Dolor patológico	Respuestas anormales a la estimulación dolorosa.
Estímulo doloroso	Estímulo que produce daño en un tejido normal
Hiperalgnesia	Respuesta exagerada a un estímulo doloroso.
Hiperestesia	Sensibilidad aumentada al estímulo sensorial.
Hiperpatía	Síndrome doloroso caracterizado por respuesta aumentada ante un estímulo especialmente repetitivo.

*TABLA 4. Listados de términos utilizados sobre el dolor (84).*

### 3.4.TIPOLOGÍA DEL DOLOR

En base a su causalidad, características y abordaje se han conceptualizado diferentes tipos de dolor. La IASP publicó en 1994 una clasificación del dolor crónico que incluye una taxonomía completa, así como las diferentes definiciones; ambas son objeto de revisiones y actualizaciones periódicas. (85) (86).

<i>Etiología</i>	<i>Expectativa de vida</i>
Dolor genético o congénito. Dolor postraumático, postquirúrgico, quemado. Dolor infeccioso, parasitario. Dolor inflamatorio, inmune. Dolor por cáncer. Dolor tóxico, metabólico. Dolor degenerativo, mecánico. Dolor disfuncional. Dolor de origen desconocido. Dolor psicológico	Dolor Maligno Dolor Benigno
<i>Dolor de cabeza, cara y boca.</i> Dolor de la región cervical. Dolor de la parte superior de la espalda y miembros superiores. Dolor de la región torácica. Dolor abdominal. Dolor bajo de espalda, columna lumbar, sacro y coccígeo. Dolor de miembros inferiores. Dolor pélvico. Dolor anal, perianal y genital. Dolor que afecta a más de tres regiones.	<i>Clasificación según las características temporales del dolor.</i> Episodios simples: - Continuo - Recurrente - Dolor paroxístico. Dolor Agudo Dolor Crónico

*TABLA 5. Clasificación del dolor según la IASP*

De forma más pragmática, podemos clasificar el dolor hacer atendiendo a su duración, patogenia, localización, curso, intensidad, factores pronóstico de control del dolor y, finalmente, según la farmacología (83).

### **Según su duración**

El dolor agudo patológico tiene un inicio agudo, está imitado en el tiempo (generalmente inferior a una semana) y presenta un escaso componente psicológico. Suele asociarse a un traumatismo tisular, por ejemplo, después de una intervención quirúrgica. El dolor agudo transitorio también puede deberse a una lesión nerviosa aguda, por ejemplo, lesión local del nervio cubital por un golpe en el codo. Aunque los mecanismos del dolor agudo y crónico pueden solaparse, los del dolor agudo se resuelven con rapidez a diferencia de los del dolor crónico. Es la señal de alarma del organismo agredido y una vez ha cumplido su misión se transforma en algo inútil y destructivo, si no es aliviado.

El dolor agudo produce una serie de efectos indeseables, como consecuencia de la llegada del estímulo doloroso a distintos niveles del SNC. Su duración es corta, bien localizado, se acompaña de ansiedad y de signos físicos autonómicos (taquicardia, hipertensión, taquipnea, fleo, ríaseas, vómitos, sudoración, palidez, entre otros). Puede ser superficial (piel y mucosas), profundo (músculos, huesos, articulaciones, ligamentos) y visceral.

El dolor superficial y profundo es transmitido por nervios somáticos (fibras A delta y C), mientras que el visceral lo es por fibras A delta y C que acompañan a las vías simpáticas. parasimpáticas y nervio frénico. Según su etiología, el dolor agudo puede ser: Médico, Postquirúrgico o Bostraumático y Obstétrico.

El dolor crónico (también conocido como persistente) está presente durante un mínimo de 3 meses y es ilimitado en su duración. Sin embargo, los mecanismos implicados son más importantes que la duración del dolor. Se acompaña además de un marcado componente psicológico. Es el dolor típico del paciente con cáncer.

El dolor crónico se asocia a cambios en el sistema nervioso central (SNC), que pueden mantener la percepción del dolor en ausencia de lesión aguda. Estos cambios también pueden ampliar la percepción, de tal modo que estímulos no dolorosos se perciben como dolorosos (alodinia), mientras que estímulos dolorosos se perciben más dolorosos de lo previsto (hiperalgesia). Se acepta que el dolor crónico es aquel que persiste mucho más que el tiempo normal de curación previsto, no habiéndose resuelto con los tratamientos efectuados cuando se tiene una expectativa de que ésto ocurra.

También se define como el dolor que dura más de 3 a 6 meses, aún habiéndose realizado los tratamientos adecuados. Cuando el dolor crónico no está asociado con el cáncer o SIDA se denomina Dolor Crónico Benigno. No responde al tratamiento de una causa específica y no hay signos de actividad del Sistema Nervioso Autonómico. Se asocia con cambios de la personalidad y depresión (tristeza, pérdida de peso, insomnio, desesperanza), convirtiéndose el dolor no ya en un síntoma como en el caso del dolor agudo sino en una enfermedad. En la mayoría de los casos se requiere un enfoque terapéutico pluridisciplinar.

El dolor **crónico benigno** mal denominado, ya que no puede considerarse como tal ningún tipo de dolor y que estaría representado por aquellos procesos que comprometen la supervivencia del individuo.

Con el dolor **crónico maligno** nos referimos producido en el paciente oncológico constituye una verdadera urgencia que debe tratarse de inmediato y en el que están representados todos los tipos de dolor posibles. Puede ser un dolor continuo y constante, si bien no es infrecuente que aparezcan períodos de agudización en relación con la expansión del proceso tumoral. El dolor puede estar causado por múltiples mecanismos: relacionado con el propio tumor y sus metástasis, relacionado con los tratamientos efectuados o sin relación con la enfermedad de base o su terapéutica. Entre los síndromes dolorosos más frecuentes en pacientes oncológicos están: el dolor por invasión ósea (como lesión primitiva o metastásica), dolor neuropático (por compresión nerviosa) y dolor visceral. El dolor del cáncer estará además agravado por una serie de factores como: insomnio, fatiga, anorexia, miedo a la muerte, rabia, tristeza, depresión, aislamiento.

### **Según su patogenia**

El **dolor neuropático** está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Son ejemplos de dolor neuropático la plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular (87).

El **dolor nociceptivo** se debe a una estimulación directa de nociceptores en la periferia; puede existir o no inflamación periférica. Un ejemplo de dolor nociceptivo fisiológico es cuando una persona percibe dolor cuando le corre agua caliente sobre la piel, lo que hace que se aparte del estímulo y no se produzcan lesiones. Sin embargo, el dolor nociceptivo patológico se asocia con frecuencia a lesión tisular e inflamación, de modo que la inflamación tiene el efecto de aumentar la percepción del dolor relacionado con la estimulación periférica. Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral que se detalla a continuación. (88).

El **dolor psicógeno** es un dolor no orgánico, que surge como consecuencia de padecimientos de origen psíquico. Entre ellos, puede incluirse los que aparecen en las neurosis (histeria, estados obsesivos compulsivos, estado de ansiedad e hipocondriasis) y en la psicosis (esquizofrenia en forma de alucinaciones y especialmente en los trastornos afectivos en forma de equivalentes). Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia (89).

### **Según la localización**

**Somático:** Es un dolor que procede de estímulos somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc) que resulta de activación de nociceptores y es transmitido por los nervios somáticos. Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el

dolor óseo producido por metástasis óseas. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

**Dolor por desaferentación:** Es el único dolor que no es producido por la estimulación de nociceptores periféricos y que puede resultar de una lesión del Sistema Nervioso Periférico o de lesiones en el propio SNC. El dolor por desaferentación posee unas características diferenciales con respecto al dolor somático: no aparece como respuesta a estimulación de nociceptores periféricos; es un dolor que se percibe en forma de hiperalgesia, hiperestesia, disestesia, alodinia; en un alto porcentaje de casos, el dolor no coincide con la lesión neurológica siendo frecuente el retraso en el tiempo entre el daño neurológico y el inicio del dolor (semanas, meses e incluso años); en la mayoría de los casos está mal localizado y su alivio con analgésicos opiáceos es sólo parcial y deficiente, incluso nulo. La severidad y el carácter crónico de este dolor no se relaciona directamente con una etiología específica.

**Visceral:** A nivel visceral, los estímulos que producen dolor son: espasmo del músculo liso (vísceras huecas), distensión, isquemia, inflamación, estímulos químicos y tracción, compresión o estiramientos de los mesos. El dolor visceral es un dolor sordo, difuso y mal localizado, cuyo punto de partida son las vísceras huecas o parenquimatosas. Generalmente, es referido a un área de la superficie corporal, siendo acompañado frecuentemente por una intensa respuesta refleja motora y autonómica.

Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son

ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides.

**Dolor visceral profundo.** Hay diferencias importantes entre el dolor cutáneo y el dolor visceral profundo. A diferencia del dolor cutáneo, el dolor visceral profundo es difuso y está mal localizado. Puede acompañarse de respuestas autónomas intensas, como sudación y alteraciones de la frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria. El dolor visceral profundo también puede ser provocado por estímulos que no dañan los tejidos, por ejemplo, distensión intestinal y vesical y puede asociarse a dolor referido e hiperalgesia cutánea y de tejidos profundos (87). (90).

### **Según el curso**

A diferencia del dolor continuo, que es persistente y constante a lo largo del día y no desaparece, el dolor irruptivo se manifiesta como una exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente. (91) (92).

### **Según la intensidad**

La intensidad del dolor se relaciona con la limitación funcional del paciente. De tal forma, el dolor leve permite realizar las actividades habituales de la vida diaria

El dolor moderado interfiere con las actividades habituales del paciente y precisa un mínimo tratamiento con opioides menores. El dolor grave o severo, es un dolor que interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores. (93).

### **Según la farmacología**

Responde bien a los opiáceos: dolores viscerales y somáticos.

Parcialmente sensible a los opiáceos: dolor óseo (además son útiles los AINE) y el dolor por compresión de nervios periféricos (es conveniente asociar un esteroide).

Escasamente sensible a opiáceos: dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos (responde a antidepresivos o anticonvulsivos). Se trata de un dolor difícil (o complejo) es el que no responde a la estrategia analgésica habitual. (94).

### **2.5.MECANISMOS DE MODULACIÓN DEL DOLOR (95)**

La conducción de la información del dolor está modulada por un sistema inhibitorio en cuya estructura distinguimos tres niveles diferentes, inferior o medular, medio o troncoencefálico y superior o corticoespinal.

El control a nivel medular se realiza en la sustancia gelatinosa de Rolando (lamina II). La estimulación periférica de las fibras gruesas de las primeras neuronas del tracto espinobulbotalámico da lugar a que las neuronas de Golgi II, situadas en la sustancia gelatinosa, produzcan un efecto inhibitorio sobre el primer relé del tracto espinotalámico (control de la puerta de entrada). Aunque se sabe que las fibras gruesas del tracto espinobulbotalámico dan colaterales al asta posterior antes de formar parte del

cordón posterior; no se conocen con precisión los circuitos neuronales responsables del efecto inhibitor sobre el dolor.

En el tronco del encéfalo existen grupos neuronales cuya estimulación produce una modulación del dolor. Los más importantes son la sustancia gris central, el núcleo magno del rafe, el núcleo gigantocelular y el locus caeruleus.

La sustancia gris central es un conjunto de neuronas que forman una especie de manguito alrededor del conducto cerebral. Contienen una serie de neurotransmisores entre los que se encuentra la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la sustancia P y opioides endógenos. Estos últimos son una familia de péptidos en que se distinguen tres grupos principales: encefalinas, endorfinas y dinorfinas, que actúan interaccionando con una serie de receptores. Tanto la morfina como los opioides endógenos desempeñan un papel importante en la analgesia producida en este punto.

La sustancia gris central recibe aferencias de la corteza cerebral, en especial del lóbulo límbico, del hipotálamo, y del tracto espinotalámico (fibras espinomesencefálicas). A su vez envía fibras descendentes a los núcleos de la formación reticular. Parece controlar el dolor mediante un doble mecanismo: estimulando neuronas reticulares que son inhibitoras y liberando opioides endógenos al líquido cefalorraquídeo.

Los núcleos magnos del rafe son agrupaciones neuronales serotonérgicas pertenecientes a la formación reticular que se sitúan a caballo entre el bulbo y la protuberancia. El primero se sitúa en la línea media, mientras que el segundo pertenece a la fibra intermedia de los locus caeruleus es un núcleo noradrérgico situado cerca del suelo del IV ventrículo, en la porción superior o protuberancial. La noradrenalina

producida por el locus caeruleus produce un efecto inhibitor sobre la sustancia gris central.

Las estructuras troncoencefálicas moduladoras del dolor tienen un efecto inhibitor sobre el nivel medular por medio de proyecciones serotoninérgicas bulboespinales descendentes. Del núcleo magno del rafe parte un tracto dorsal que discurre por el cordón lateral de la médula espinal y termina sobre las neuronas de las láminas I,II y V (algunas de las cuáles producen encefalinas y tienen receptores opiáceos), modulando las entradas nociceptivas, las térmicas y las táctiles burdas. Esta modulación se produce por medio de la serotonina.

El control a nivel hipotalámico y cortical se ejerce por medio de conexiones (directas o indirectas) con los niveles medulares y troncoencefálicos. Estas conexiones pueden explicar la supresión del dolor en sujetos sometidos a situaciones estresantes, como es el caso de aquellos con una fuerte excitación emotiva o grandes heridas, que no están afectados por el dolor como sería de esperar. Por otro lado la memorización de experiencias dolorosas previas intensifica la apreciación subjetiva de nuevas experiencias dolorosas, al tiempo que incrementa el componente emocional. La corteza prefrontal interviene en el control del dolor mediante un efecto inhibitor sobre el nivel medular y parece desempeñar un papel importante en la analgesia por placebos.

Los tres niveles moduladores se retroalimentan por medio de los sistemas del tracto espinotalámico que les informa de la cantidad de impulsos que discurren por él. De esta manera pueden variar correspondientemente la intensidad de la modulación. Los sistemas moduladores señalados no solo actúan sobre la vía que transporta información dolorosa para el tronco, cuello y extremidades, sino que también lo hacen sobre aquellas que llevan información nociceptiva del macizo craneofacial.

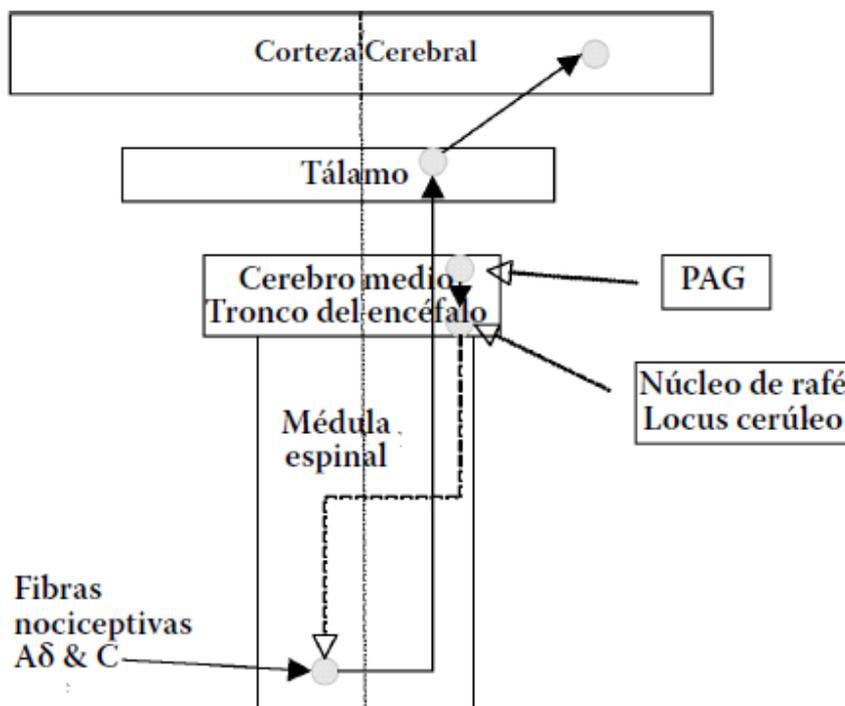


Figura 9. Rutas ascendentes y descendentes del dolor. El núcleo del rafe y el locus cerúleo proporcionan modulación serotoninérgica y adrenérgica. PAG=material gris periacueductal, parte del sistema opiáceo endógeno

## MECANISMOS Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL DOLOR (96),(97),(98)

En función de los mecanismos fisiopatológicos, el dolor puede diferenciarse en nociceptivo o neuropático. El primero es consecuencia de una lesión somática o visceral. El dolor neuropático es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Una de sus características es la presencia de alodinia, es decir, la aparición del dolor frente a estímulos que normalmente no son dolorosos. En el dolor neuropático el patrón temporoespacial no estará tan claramente definido como en el dolor por nocicepción, adquiriendo gran importancia la alteración de los mecanismos neurofisiológicos que se integran en la conducción dolorosa central.

En condiciones normales, existe un gran equilibrio entre dolor y lesión. Ante estímulos dolorosos muy intensos, prolongados o repetidos, puede perderse este equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Generalmente estos cambios son temporales, pero en algunos pacientes estos cambios pueden hacerse persistentes, alterando la integración de la información dolorosa, perdiéndose toda relación entre lesión y dolor.

## 2.6. NEUROANATOMÍA DEL DOLOR

### Nociceptores:

Son un grupo especial de receptores sensoriales capaces de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos. Constituyen las terminaciones axonales de los nervios periféricos y sensitivos. Reciben y transforman los estímulos locales (químicos, mecánicos y térmicos) en potenciales de acción que serán transmitidos a través de las fibras sensoriales primarias hacia el asta dorsal medular. Las fibras nerviosas sensitivas se dividen en tres grupos, en función de la estructura y velocidad de conducción: fibras tipo A, que a su vez se dividen en fibras  $A\alpha$ ,  $A\beta$ ,  $A\gamma$  y  $A\delta$ , fibras tipo B y fibras tipo C. Las fibras  $A\delta$  están mielinizadas y transmiten las sensaciones de manera rápida y localizada, siendo capaces de modular la intensidad del impulso doloroso. Las fibras tipo C, más numerosas, son amielínicas, de conducción lenta y responsables del dolor difuso y persistente, una vez desaparecido el estímulo. El umbral del dolor de estos receptores no es constante y depende del tejido donde se encuentren. Se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculoesqueléticos y viscerales.

Nociceptores cutáneos: presentan un alto umbral de estimulación y solo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulo nocivo. Los nociceptores  $A\delta$  están situados en la dermis y epidermis y responden

exclusivamente ante estímulos mecánicos. Los nociceptores del tipo C se sitúan en la dermis y responden a estímulos de tipo mecánico, térmico y químico, y a las sustancias liberadas por el daño tisular.

Nociceptores musculoesqueléticos: en el músculo, los nociceptores de fibras A $\delta$  responden a contracciones mantenidas del músculo, y los de tipo C responden a la presión, calor e isquemia muscular. En las articulaciones existen también estos dos tipos de nociceptores, y se sitúan en la cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa, pero no en el cartílago. En función de la intensidad del estímulo (presión y/o movimiento) se clasifican en cinco categorías (I-V).

Nociceptores viscerales: la mayor parte son fibras amielínicas o de tipo C. Existen de dos tipos: las de alto umbral, que solo responden a estímulos nocivos intensos, y los inespecíficos, que pueden responder a estímulos inocuos o nocivos y que intervienen en la respuesta a noxas prolongadas

### Aferencias nociceptivas al SNC

Las fibras aferentes de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos o la raíz dorsal, alcanzando la médula espinal a través de las raíces dorsales terminando y sinaptando con las neuronas de la sustancia gris del asta posterior medular. Este recorrido es el correspondiente a las neuronas de primer orden, y en la transmisión sensitiva, también se denomina primera neurona sensorial.

La sustancia gris se comporta como una primera estación sináptica, y en ella tendrán lugar fenómenos de procesamiento y modulación del impulso doloroso. Está anatómicamente diferenciada en 10 láminas o capas: las seis primeras, y funcionalmente también la décima, forman el asta posterior medular. Las fibras A $\delta$  cutáneas terminan fundamentalmente en las láminas I y V, y las fibras tipo C terminan básicamente en la

lámina II ( también denominada sustancia gelatinosa), y en menor proporción en la lámina I y III. Las fibras procedentes de los nociceptores musculares y articulares sinapsan en las láminas I, V y VI, y los nociceptores viscerales de tipo C lo hacen en las láminas I, V y X. Por lo tanto las terminaciones centrales de la primera neurona sensorial presentan una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutánea, visceral o musculoesquelética) y del tipo de fibra que transmite el estímulo.

Las fibras del tipo C conectarán también a este nivel con motoneuronas y manifestaciones autonómicas asociadas al dolor.

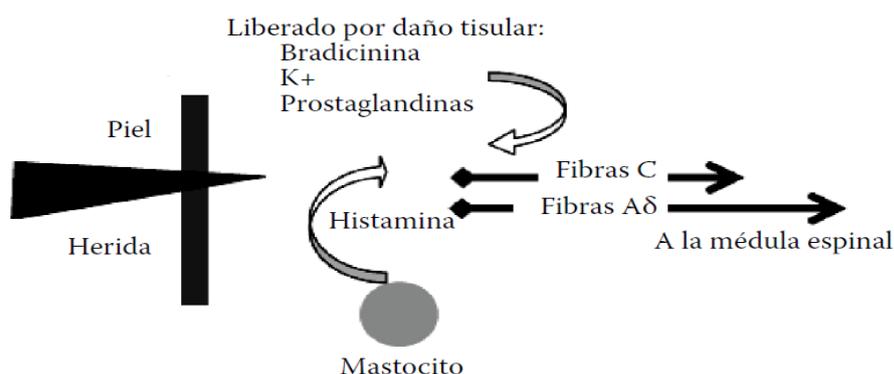


Figura 10. Los productos químicos liberados por el daño de tejido que estimulan los nociceptores. Además la liberación de la sustancia P, junto con la histamina, produce vasodilatación e hinchazón.

### Neuronas nociceptivas de la médula espinal

Son las llamadas neuronas de segundo orden. Se encuentran situadas en las láminas I, II, IV y VI y fundamentalmente en la lámina V. Pueden ser estimuladas por fibras específicamente dolorosas o por fibras no nociceptivas. Según las características de las aferencias se las considera de tres tipos:

- Neuronas de clase I: son neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral no nociceptivas (neuronas mecanorreceptoras)

- Neuronas de clase II: son neuronas activadas tanto por estímulos de bajo umbral no nociceptivos como por aferencias nociceptivas y que carecen de la capacidad de la localización precisa del estímulo. Por este motivo, se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD). Se encuentran en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI) y en menor cuantía en las capas superficiales( I y II). Reciben aferencias de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. Tienen la capacidad de mantener la respuesta ante estímulos repetidos.
- Neuronas de clase III: se encuentran en la capa I, y en menor número la V. Exclusivamente activadas por aferencias nociceptivas (neuronas nocirreceptoras), tienen un papel importante en la identificación del carácter nocivo del estímulo. Además en el asta posterior medular podremos encontrar otras estructuras celulares no directamente relacionadas con la recepción del estímulo nociceptivo:

Interneuronas intrínsecas espinales: en la lámina II existen neuronas que sinaptan con aferencias primarias (nociceptivas o no) y con neuronas de segundo orden situadas principalmente en la lámina I. Generalmente se inhiben por estímulos de elevada intensidad, y que en cambio se estimulan con aquellos de bajo umbral, como el tacto. Estas neuronas están implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas.

Otras neuronas del asta posterior: en las láminas VI y VII existe una gran densidad de células complejas que poseen grandes campos receptores, con frecuencias bilaterales y que se activan o se inhiben en función del tipo de estímulo.

### *Vías ascendentes*

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, sobre el tronco del encéfalo y el tálamo, concretamente el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de la información se transmite por vías cruzadas ascendentes situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente. Los fascículos ascendentes mejor definidos anatómicamente son el espinotalámico, el espinoreticular y el espinomesencefálico.

Las neuronas de la lámina I establecen conexiones a nivel medular con el sistema simpático torácico y participan en los reflejos somatosimpáticos. Además, establecen conexiones con neuronas ventrales medulares y con la porción caudal del tracto solitario, dos zonas implicadas en la regulación cardiorrespiratoria. Las neuronas de las láminas profundas del asta posterior (especialmente neuronas ADR) proyectan hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales. Las fibras que llegan a la formación reticular son responsables de la situación de alerta frente al dolor.

Otros fascículos implicados en la transmisión y modulación del dolor se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular como el fonículo dorsolateral descendente, con funciones antinociceptivas, y las columnas dorsales, relacionadas con la transmisión del dolor de origen visceral.

### Mecanismos tálamocorticales

La sensación del dolor incluye dos componentes: el discriminativo o el sensorial y el afectivo. Los elementos discriminativos( localización, intensidad y duración) están integrados a nivel del complejo ventrobasal del tálamo y la corteza somatosensorial (áreas S1 y S2), que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria. Éstas áreas poseen neuronas nociceptivas con características similares a las neuronas de clase II y III. El componente afectivo de la sensación dolorosa podría estar loacalizado en los núcleos tálamomediales y zonas de la corteza que incluyen en las regiones prefrontales, y especialmente la corteza frontal supraorbital. Recientemente, se ha demostrado que también existen centros corticales específicos que participan en la integración final conjunta, tanto sensorial como afectiva.

Las conexiones de los haces espinotálamicos y mesencefálicos sobre áreas hipotalámicas activaran conductas emocionales frente al dolor.

### *Modulación inhibitoria de la nocicepción*

Los estímulos nociceptivos activan a la vez mecanismos encargados de la modulación inhibitoria tanto a nivel periférico, espinal y supraespinal. Los mecanismos inhibitorios mejor identificados son los que se encuentran en el asta dorsal medular, que están constituidos por neuronas intrínsecas espinales inhibitorias y por fibras descendentes de origen supraespinal. Las neuronas espinales inhibitorias actúan mayoritariamente a nivel presináptico y se actúan ante señales dolorosas, fundamentalmente prolongadas, impidiendo la transmisión del estímulo hacia neuronas de segundo orden. De los distintos sistemas endógenos de proyección supraespinal que

modulan la información aferente, el mejor caracterizado es el que proyecta desde la sustancia gris periacueductal, la formación reticular, el bulbo rostral ventromedial y el tegmento dorsolateral, todos ellos situados en el tronco de encéfalo, hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula

NEUROQUÍMICA (99) (100).

Al llegar al asta dorsal medular, las terminaciones centrales de las fibras A y C liberan transmisores excitatorios (sustancia P, glutamato y péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de las neuronas de segundo orden, transmitiéndose la información hacia los centros superiores. Se desconoce si estos neurotransmisores se liberan simultáneamente o secuencialmente en relación al tipo, duración o intensidad del estímulo doloroso. La transmisión excitatoria en su camino cortical va recibiendo la modulación de los sistemas inhibitorios. Estos sistemas están constituidos por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los sistemas inhibitorios mejor conocidos son el opioide, el  $\alpha$ -adrenérgico, el GABAérgico y el colinérgico. Estos sistemas se activan a la vez por el estímulo doloroso y parecen actuar sinérgicamente con el sistema excitatorio.

#### *Mecanismos de activación y modulación de los nociceptores*

El estímulo doloroso activa los nociceptores a través de la liberación de sustancias que estimulan las fibras sensoriales periféricas, entre ellas iones, aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citosinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), cininas y péptidos (sustancia P, CGRP). Algunas de estas sustancias estimulan directamente al nociceptor y otras modifican su sensibilidad frente a otros

agentes. Este fenómeno de sensibilización será el responsable de la hiperalgesia. La activación-desactivación de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal, la mayoría de ellos canal ionodependientes. Se han caracterizado cuatro tipos en función de la sustancia activadora y el efecto celular que desencadena (TABLA 6).

Respecto a la estimulación del receptor presináptico hay que distinguir dos situaciones: la estimulación inicial de un nociceptor no sensible previamente, y la estimulación nociceptiva en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso, el estímulo de corta duración activa un subtipo determinado de nociceptor e induce la despolarización de la membrana, generando un potencial de acción que se transmite hacia el asta dorsal y posteriormente a centros superiores. Si el estímulo es de intensidad suficiente, aparecerá la sensación de dolor. Recuperando el nociceptor al poco tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente al estímulo.

Receptor	Tipo I		Tipo II	Tipos III y IV
Sustancia estimuladora	<b>H<sup>+</sup></b> Serotonina(5-HT <sub>3</sub> ) Glutamato GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub> Opioides Adenosina $\alpha$ 2-adrenérgico Somatostatina	Bradicinina Histamina Eicosanoides PG E <sub>2</sub> Serotonina (5-HT <sub>1-2</sub> )	Factor crecimiento nervioso (NFG)
Efecto celular	Excitación	Inhibición presináptica	Excitación/sensibilización	Modificación expresión genética

Tabla 6. Clasificación de nociceptores desde el punto de vista neuroquímico.

*Mediadores de la activación-sensibilización de los receptores periféricos*

A nivel periférico, las diferentes noxas o estímulos nociceptivos, mediante la liberación local de numerosos agentes químicos, activan simultáneamente mecanismos excitatorios e inhibitorios que determinan las características de la señal dolorosa que alcanza el asta dorsal medular. Algunos de estos agentes químicos activarán directamente a los receptores, y otros lo harán indirectamente a través de la sensibilización de células inflamatorias que liberarán las sustancias algógenas. Los principales mediadores periféricos son:

- Hidrogeniones y potasio: inducen una despolarización rápida y mantenida de la fibra algésica, consecuencia de la conductancia a sodio y calcio
- Serotonina: interviene en la transmisión a diversos niveles y por diferentes mecanismos que aún no están claramente establecidos. Se han identificado diversos subtipos de receptores serotoninérgicos, con funciones diferentes en la nocicepción. Entre ellos, los más relevantes en cuanto a la transmisión del dolor son los receptores 5-HT<sub>3</sub>, que se encuentran en el SNC y en las fibras periféricas algésicas. A nivel periférico, la serotonina activa directamente las

fibras nociceptivas y potencia el dolor producido por cininas. A nivel central, participa mayoritariamente en la modulación inhibitoria del dolor.

- Noradrenalina: en presencia de inflamación periférica, las terminaciones sensoriales expresan receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, y esta sustancia induce una excitación y sensibilización de la fibra periférica. Sobre la médula y otros centros superiores, la noradrenalina participa en la modulación inhibitoria del dolor.
- Histamina: interviene en los procesos inflamatorios originando vasodilatación y edema. Su papel en la activación directa del nociceptor se desconoce, y en general, evoca poca respuesta, excepto en subpoblaciones de fibras C mecanorreceptoras.
- Óxido nítrico: radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de los sistemas biológicos. Parece estar implicado en la nocicepción tanto a nivel periférico como central. A nivel periférico, podría favorecer la transmisión del dolor en lesiones inflamatorias. En el SNC, modula la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato) y podría participar en procesos de plasticidad y sensibilización central. Además, el sistema óxido nítrico/GMP cíclico parece estar implicado en la analgesia inducida por los AINE, opiodes, y probablemente anestésicos locales
- Bradicinina: liberada desde el plasma, estimula los receptores por un mecanismo calciodependiente. En este proceso activa la fosfolipasa A2 y se sintetizan prostaglandinas E2/I2, lo que da una idea de la importancia de las cininas en la aparición y mantenimiento del dolor en procesos inflamatorios.
- Prostaglandinas y eicosanoides: aunque en general no activan directamente los receptores, sino que intervienen en la sensibilización de los mismos a otros

mediadores, algunas de ellas como las prostaglandinas E2/I2 tienen un efecto excitatorio directo sobre el receptor.

- Citocinas: las interleucinas , el factor de necrosis tumoral o los interferones son citosinas que estimulan los nociceptores de forma indirecta al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas
- Factor de crecimiento nervioso (NGF): actúa uniéndose a los receptores tipo III de la membrana, y una vez interaccionado, regula la expresión de ciertos genes y estimula la síntesis de sustancia P y CRRP. El incremento de los niveles de de NGF puede inducir una sensibilización central por el aumento de estos neuropéptidos, facilitando la transmisión supraespinal mediada por receptores NMDA (glutamérgicos)
- Sustancia P: una vez liberada en las terminaciones periféricas de los nociceptores produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios. Estos efectos contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria y la sensibilización de los nociceptores, aunque parece no producir una estimulación directa de los mismos.

Además de estos mediadores , a nivel periférico se han identificado sistemas inhibitorios que participan en la modulación del proceso nociceptivo. Tiene especial relevancia el sistema opioide endógeno, que se halla ampliamente distribuido por el organismo y es uno de los sistemas modulares mas importantes de la nocicepción a nivel periférico. Se ha demostrado la existencia de genes que codifican moduladores para los transmisores y receptores opiodes en localizaciones periféricas, a nivel de los ganglios de la raíz dorsal, células endocrinas y sistema inmune. En la periferia, los receptores

opioides están localizados en las fibras sensoriales y simpáticas de distintas estructuras y en células inmunes, que posiblemente expresan genes que codifican  $\beta$ -endorfinas y encefalinas. A este nivel, bloquean la síntesis de prostaglandinas E2 y de sustancia P, reduciendo la hiperalgesia en tejidos lesionados

## 2.7.EVALUACIÓN DEL DOLOR (101),(102),(103).

El síntoma de dolor debe evaluarse íntegramente. Dado que el dolor es subjetivo, la anamnesis constituye la principal evaluación. La exploración y las pruebas complementarias permiten conocer mejor el síndrome doloroso y descartar otros trastornos. Las puntuaciones de dolor son esenciales en la evaluación del paciente y el tratamiento. La evaluación del dolor comprende:

- a. Evaluación basal y periódica de la intensidad.
- b. Anamnesis detallada inicial que incluya: cronología del inicio y la progresión, naturaleza, foco de dolor percibido e irradiación, factores que lo empeoran y lo alivian y síntomas acompañantes.
- c. Preguntas acerca de pensamientos, emociones y comportamiento relacionados con el dolor.
- d. Exploración metódica, no sólo de la zona dolorosa, sino de todo el paciente, sobre todo de los sistemas osteomuscular y nervioso.
- e. Pruebas complementarias para identificar síndromes bien definidos, confundibles o no dolorosos.
- f. Revisión periódica del proceso según proceda y de su respuesta a las intervenciones

## **Metodos de valoración del dolor**

Los métodos desarrollados para evaluar el dolor pueden ser clasificados en cuatro grandes categorías

1. Métodos verbales: unidimensionales y multidimensionales
2. Evaluaciones conductuales
3. Medidas fisiológicas
4. Pruebas complementarias

1. Métodos verbales

Los métodos verbales unidimensionales tratan el dolor como una dimensión única o simple, y valoran exclusivamente su intensidad. Las herramientas más utilizadas para la valoración del dolor en adultos son la escala visual analógica, la escala numérica verbal, y la escala de descripción verbal.

### **Escala visual analógica**

La escala de dolor EVA (VAS por sus siglas en inglés) usa una regla horizontal de 10 centímetros, anclada por los descriptores verbales “Sin dolor” y “Peor dolor imaginable”, en la cual los pacientes hacen una marca para indicar lo que sienten que mejor representa su percepción de la intensidad de su dolor actual. Su principal ventaja estriba en el hecho de que no contienen números o palabras descriptivas. Al paciente no se le pide que describa su dolor con palabras específicas, sino que es libre de indicar sobre una línea continua la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los dos extremos de la misma. La VAS es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible, siendo útil para reevaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes

ocasiones. Su validez para la medición del dolor experimental ha sido demostrada en numerosos estudios. (104) (105) (106).

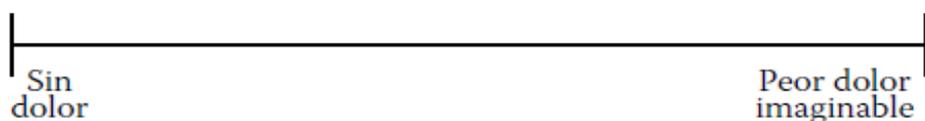


Figura 11. Escala Visual Analógica.

### Escala numérica

La “Escala Numérica”, introducida por Downie en 1978 (79), es una de las más comúnmente empleadas. El paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0 a 10). Aunque al sujeto se le pide que utilice valores numéricos para indicar el nivel de su dolor, la utilización de palabras claves, así como unas instrucciones previas, son necesarias para que el paciente conceptualice su dolor en términos numéricos. Con este tipo de escala el dolor se considera un concepto unidimensional simple y se mide sólo según su intensidad. La escala es discreta, no continua, pero para realizar análisis estadísticos pueden asumirse intervalos iguales entre categorías. Es útil como instrumento de medida para valorar la respuesta a un tratamiento seleccionado. (107).

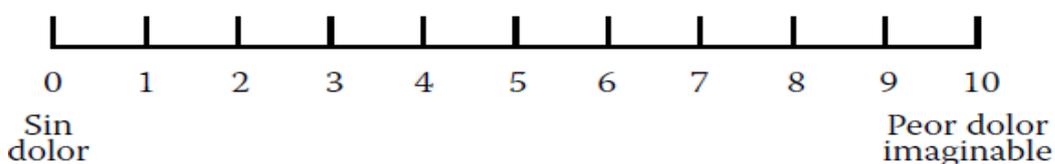


Figura 12. Escala Visual Analógica numérica.

### Escala de descripción verbal

La “Escala Descriptiva Simple” (EDS) o de valoración verbal, fue descrita por Keele en 1948 (108). Representa el abordaje más básico para medir el dolor, y generalmente es útil para el investigador, debido a lo fácil de su aplicación. También considera el dolor de un modo unidimensional (es decir, sin dolor, dolor ligero, dolor moderado, dolor severo, dolor muy severo, peor dolor posible). A cada uno de estos términos se les asigna una puntuación entre, de cara al tratamiento estadístico de los resultados y a la valoración práctica del mismo.

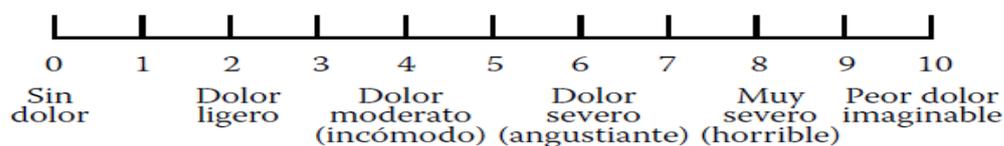


Figura 13. Escala Visual Analógica verbal.

Otras escalas utilizadas con menor frecuencia son:

### Escala Africana de Resultados Paliativos

La escala propuesta por la Asociación Africana de Cuidados Paliativos es una simple y breve medida multidimensional, específicamente diseñada para cuidados paliativos, que utiliza los niveles de índice de los pacientes que incluyen al dolor pero no se focalizan exclusivamente en este factor. El médico entrevista a pacientes y a sus cuidadores usando una escala de 10 temas sobre cuatro periodos en una escala de 0 a 5 que también puede ser completada calificando con los dedos. Promovida por la OMS, esta escala va desde una mano cerrada (0 dedos, representando que no hay dolor) hasta una mano abierta (5 dedos, representando el peor dolor imaginable) y con cada dedo extendido se indica los niveles en que se incrementa el dolor.

### **Escala de valoración del dolor en la demencia avanzada PAINAD**

Esta escala es una herramienta observacional que evalúa el dolor en pacientes que tienen sus capacidades cognitivas limitadas con demencia avanzada, como resultado de su condición pueden experimentar dolor mayor ó prolongado debido a no estar bajo tratamiento. La herramienta consiste en 5 rubros (es decir; respiración, vocalizaciones negativas, expresiones faciales, lenguaje corporal y consolabilidad), cada rubro se evalúa con un rango de tres puntos de intensidad del 0 al 2, resultando en una puntuación total que va de 0 (sin dolor) a 10 (dolor severo).

Los métodos multidimensionales valoran aspectos sensoriales y no sensoriales de la experiencia dolorosa incluyendo su intensidad, cualidad y aspectos emocionales. Incluyen todas aquellas escalas desarrolladas de manera específica para la valoración de distintos aspectos relacionados con el dolor.

El ejemplo más típico de este tipo de escalas lo constituye el “Cuestionario de Dolor de McGill” o “The McGill Pain Questionnaire” (MPQ), que ha sido objeto de numerosos estudios y constituye uno de los instrumentos multidimensionales más utilizados tanto clínica como experimentalmente. En este cuestionario tiene como objetivo facilitar un índice de dolor para cada una de las dimensiones de este (sensorial-discriminativa, motivacional-afectiva, y cognitivo-evaluativa). Para ello cuenta con una lista de 78 adjetivos agrupados en 20 categorías que describen el dolor del paciente. La utilidad de contar con un índice de medida de dolor para cada dimensión permite la caracterización general del dolor y, consiguientemente, para la indicación y aplicación del programa terapéutico más adecuado (109).

**Test de Lattinen:**

Muy utilizado en las Unidades del dolor de España. Se caracteriza por su brevedad, recogiendo cinco ítems que a su vez agrupan cinco dimensiones del paciente con dolor crónico. Estas dimensiones son: intensidad del dolor, nivel de actividad, frecuencia del dolor, utilización de analgésicos y sueño nocturno. También se obtiene una puntuación total, configurada por la suma de las puntuaciones en cada una de las dimensiones anteriores. En el cuestionario aparece un sexto ítem que evalúa las horas de sueño del enfermo, el cual no computa en el total y se contempla como un elemento separado. La puntuación de cada ítem se realiza en una escala de cuatro puntos, que va de la menor incidencia a la mayor gravedad o distorsión (110).

**Test psicológicos**

La evaluación de la influencia psicosocial es una parte importante en la valoración inicial del dolor. El objetivo es determinar la contribución de los factores cognitivos y afectivos en la percepción y la interpretación del dolor. Entre los test psicológicos objetivos destacan el Cuestionario de 90 síntomas o SCL-90-R, y el Minnesota Multiphasic Personality Inventory o MMPI (111),(112),(113).

**2. Evaluaciones conductuales (114).**

Existen numerosas conductas claramente indicadoras de la experiencia dolorosa (quejidos, náuseas, muecas, posturas corporales, suspiros, absentismo laboral).

La observación de estos hechos puede ser efectuada tanto en personas cercanas al paciente como por personal entrenado.

### 3. Métodos fisiológicos (115).

La obtención de parámetros que permitan valorar objetivamente el dolor ayudará a confirmar la validez de una estimación subjetiva del dolor, clarificando la participación de otros elementos implicados en la experiencia dolorosa .Se han utilizado distintos procesos fisiológicos en relación con la sensación dolorosa:

- Estudio de respuestas del Sistema nervioso autónomo
- Patrones electromiográficos
- Potenciales evocados
- Neurografía percutánea
- Determinación de cortisol, catecolaminas y ADH
- Determinación de péptidos opioides endógenos en LCR

### 4. Pruebas complementarias

Las técnicas de imagen (Radiografía, TAC, Resonancia magnética, Ultrasonografía, Doppler, Epiduroscopia, Medicina nuclear) aportan información muy valiosa en el diagnóstico diferencial y seguimiento de las patologías implicadas en el dolor crónico (116).

#### 4.DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

##### TERMINOLOGÍA

En el varón y según la NIDDK el síndrome de dolor pélvico crónico consiste en el dolor pelviano con ausencia de sintomatología miccional o incontinencia urinaria (117),(118).

Por otra parte, de acuerdo al Colegio americano de ginecólogos el DPC se describe en la mujer como el dolor pelviano de carácter recurrente o con episodios persistentes, asociado a patología del tracto urinario o sexual, o ambos; con ausencia de sospecha de infección u otra patología concomitante (119).

Además el DPC es una patología que aparece con mayor incidencia entre las mujeres. Aproximadamente un 39 % de la población femenina adulta ha sido diagnosticada de DPC. Además, entre un 15 y un 20% de las mujeres ha presentado DPC de más de un año de duración, y un 61% del total no se ha establecido un etiología clara del mismo (120),(121).

Una revisión del 2011 encontró la cistitis intersticial/ síndrome de vejiga dolorosa como la causa más frecuente de dolor pélvico crónico, con un 67% del total de la bibliografía revisada (119).

En resumen, el dolor pélvico crónico no consiste únicamente en síntomas localizados en dicha región anatómica durante 3-6 meses. Forma parte de un grupo de síndromes complejos, bien diferenciados, multidimensional, con un marcado componente psicológico, de origen orgánico y psicosomático; denominado síndrome de dolor pélvico crónico. Esta patología genera discapacidad, empeoramiento de la calidad de vida, incrementa la demanda sanitaria, y genera trastornos del comportamiento del

paciente debido al deterioro de las relaciones familiares, sexuales, de la vida social y del ámbito laboral (122).

En la siguiente tabla se definen algunos de las patologías y síndromes relacionados con el dolor pélvico crónico. Se trata de la primera clasificación realizada por la Asociación Europea de Urología (EAU).

<i>Dolor pélvico crónico</i>	Dolor no oncológico percibido en estructuras relacionadas con la pelvis de los varones o las mujeres.
<i>Síndrome de dolor pélvico</i>	Dolor pélvico episódico persistente o recurrente acompañado de síntomas indicativos de disfunción de las vías urinarias inferiores, sexuales, intestinales o ginecológicas. Ausencia de infección u otra enfermedad evidente conocida
<i>Síndrome de dolor vesical</i>	El dolor suprapúbico está relacionado con el llenado de la vejiga y va acompañado de otros síntomas como polaquiuria diurna y nocturna.  Ausencia de una infección urinaria u otra enfermedad evidente conocida.
<i>Síndrome de dolor uretral</i>	Dolor uretral episódico recurrente, habitualmente al evacuar, con polaquiuria diurna y nicturia. Ausencia de infección u otra enfermedad evidente conocida
<i>Síndrome de dolor peneano</i>	Dolor en el pene que no se localiza básicamente en la uretra. Ausencia de infección u otra enfermedad evidente conocida
<i>Síndrome de dolor prostático</i>	Dolor prostático persistente o episódico recurrente, acompañado de síntomas indicativos de disfunción de las vías urinarias o sexual. Ausencia de infección u otra enfermedad evidente conocida
<i>Síndrome de dolor escrotal</i>	Dolor escrotal persistente o episódico recurrente, acompañado de síntomas indicativos de disfunción de las vías urinarias o sexuales. Ausencia de orquiepididimitis u otra enfermedad evidente conocida.
<i>Síndrome de dolor testicular</i>	Dolor persistente o episódico recurrente localizado en el testículo en la exploración, que se acompaña de síntomas indicativos de disfunción de las vías urinarias o sexual.

	Ausencia de orquiepididimitis u otra enfermedad evidente conocida. Se trata de una definición más específica que la de síndrome de dolor escrotal
<i>Síndrome de dolor postvasectomía</i>	Síndrome de dolor escrotal que aparece después de una vasectomía
<i>Síndrome de dolor epididimario</i>	Dolor persistente o episódico recurrente localizado en el epidídimo
<i>Síndrome de dolor asociado a endometriosis</i>	Dolor pélvico crónico o recurrente cuando existe endometriosis pero no explica totalmente todos los síntomas
<i>Síndrome de dolor vaginal</i>	Dolor vaginal persistente o episódico recurrente, acompañado de síntomas indicativos de disfunción de las vías urinarias o sexual. Ausencia de infección vaginal u otra enfermedad evidente conocida
<i>Síndrome de dolor vulvar</i>	Dolor vulvar persistente o episódico recurrente relacionados con el ciclo miccional o acompañado de síntomas indicativos de disfunción de las vías urinarias o sexual. Ausencia de infección u otra enfermedad evidente conocida
<i>Síndrome de dolor vulvar generalizado</i> (formalmente, vulvodinia disestesica)	Ardor o dolor vulvar que no puede localizarse de manera uniforme y exacta mediante 'cartografiado' por presión por puntos por medio de un aplicador con punta de algodón o un instrumento semejante. El vestibulo vulvar puede estar afectado, pero las molestias no se encuentran limitadas al vestibulo. Clínicamente, el dolor puede aparecer con o sin provocación (tacto, presión o fricción)
<i>Síndrome de dolor vulvar localizado</i>	Dolor localizado de manera uniforme y exacta mediante cartografiado por presión por puntos en una o más partes de la vulva. Clínicamente, el dolor suele aparecer como consecuencia de provocación (tacto, presión o fricción)
<i>Síndrome de dolor vestibular</i> (anteriormente, vestibulitis vulvar)	Dolor localizado mediante cartografiado por presión por puntos en una o más partes del vestíbulo vulvar

<i>Síndrome de dolor clitorideo</i>	Dolor localizado mediante cartografiado por presión por puntos en el clítoris
<i>Síndrome de dolor anorrectal</i>	Dolor rectal persistente o episódico recurrente acompañado de puntos dolorosos/hipersensibilidad rectal relacionados con síntomas de disfunción intestinal. Ausencia de infección u otra enfermedad evidente conocida
<i>Síndrome de dolor pudendo</i>	Dolor de tipo neuropático que surge en la distribución del nervio pudendo con síntomas y signos de disfunción rectal, de las vías urinarias o sexual. Ausencia de una enfermedad evidente conocida.
<i>Síndrome de dolor perineal</i>	Dolor perineal persistente o episódico recurrente relacionado con el ciclo miccional o acompañado de síntomas indicativos de disfunción de las vías urinarias o sexual. Ausencia de infección u otra enfermedad evidente conocida.
<i>Síndrome de dolor de los músculos del suelo de la pelvis</i>	Dolor en el suelo de la pelvis persistente o episódico recurrente con puntos dolorosos asociados, que está relacionado con el ciclo miccional o se acompaña de síntomas indicativos de disfunción de las vías urinarias, intestinal o sexual. Ausencia de infección u otra enfermedad evidente conocida

TABLA 7. Definiciones de terminología relacionada con el dolor pélvico crónico (123).

En la última guía clínica de la EAU se introdujeron términos de síndromes de dolor para indicar los diversos mecanismos implicados, tanto físicos como psicológicos. Las definiciones se basan en las recomendaciones terminológicas emitidas por la Sociedad Internacional de Continencia (International Continence Society, ICS) (124) y siguen la estructura axial de la clasificación de la Asociación internacional para el estudio del dolor (International Association for the Study of Pain, IASP). Mediante esta estrategia se evitan diagnósticos falsos, que se asocian a pruebas complementarias inadecuadas, tratamientos inapropiados, expectativas inapropiadas de los pacientes y, en último término, una peor perspectiva pronóstica.

En la actualidad, no existe una clasificación ideal de los procesos que se consideran síndromes de dolor crónico. Los ejes utilizados en la tabla 5 se basan en la clasificación de la IASP . Gran parte de la terminología procede de la clasificación del dolor crónico de la ICS .Los ejes VII y VIII son muy importantes, ya que destacan la importancia de una evaluación y un tratamiento inter y multidisciplinarios. Esto incluye la evaluación y el tratamiento de los síntomas psicológicos y la participación precoz de la unidad del dolor (124),(125).

Eje I Región		Eje II	Eje III Síndrome de dolor en órgano efector		Eje IV Características de referencia	Eje V Características temporales	Eje VI Naturaleza	Eje VII Síntomas acompañantes	Eje VIII Síntomas psicológicos
Dolor pélvico crónico	Síndrome de dolor pélvico	Sistema urológico	Sde. dolor vesical		Suprapúbico Inguinal Uretral	INICIO	Sordo	URINARIOS	ANSIEDAD
			Sde. dolor uretral			Agudo			
			Sde. dolor prostático	Tipo A inflamatorio	Peneano clitorídeo	Crónico	Punzante	Nicturia	DEPRESIÓN
				Tipo B no inflamatorio		Perineal			
			Sde. de dolor escrotal	Dolor testicular	Espalda	ESPORÁDICO	Otros	Flujo escaso	
				Dolor epidimario		Rectal			
				Dolor postavasectomía	Nalgas	Continuo	Necesidad imperiosa de orinar	VERGÜENZA	
						MODERADO			Tenesmo
						Llenado	GINECOLÓGICOS		
						Diferido después			Por ejemplo menstruales
			Sde de dolor asociado a endometriosis			PROVOCADO		Dispareunia	
			Sde de dolor vaginal					Impotencia	
			Sde de dolor vulvar						
			Anorrectal					MUSCULARES	
			Neurológico	Por ejemplo síndrome de dolor pudendo				Hiperalgnesia	
			Muscular					CUTÁNEOS	
			Por ejemplo urológico	Por ejemplo neuralgia pudenda				Alodinia	
	Síndrome de dolor no pélvico	Por ejemplo urológico							

TABLA 8. Clasificación de la EAU de los síndromes de dolor genitourinario crónico.

## 5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR

La estrategia terapéutica para el tratamiento del dolor se articula alrededor de la escalera analgésica publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986 (Figura....) El protocolo de tratamiento de esta escalera fue propuesto para el manejo de dolor oncológico (permite controlar el dolor en el 70-95% de los casos) pero es aplicable a cualquier tipo de dolor. (126).

La escalera de la OMS se fundamenta en el uso de fármacos a lo largo de tres peldaños en función de la intensidad del dolor. . En el primer peldaño, para el dolor leve y moderado se prescriben analgésicos antiinflamatorios (AINE) y antitérmicos, asociados o no a los llamados coadyuvantes (fármacos antiepilépticos, antidepresivos [AD], hipnóticos o corticoides), con el objetivo bien de aumentar la eficacia analgésica o simplemente tratar los síntomas asociados que exacerban el dolor. Si progresa el dolor, se pasa al segundo peldaño, marcado por el empleo de los opioides débiles (tramadol, codeína), asociados o no a los AINE y los coadyuvantes, si es preciso. Cuando el dolor se vuelve intenso y no responde a los fármacos anteriormente citados, se acude al tercer peldaño, procediendo al manejo de los opioides potentes (morfina...), junto a los AINE y coadyuvantes, en el supuesto de precisarlos. (127).

Algunos autores proponen la inclusión del intervencionismo terapéutico dentro de un cuarto y último peldaño de la escalera analgésica . Los bloqueos nerviosos periféricos y la neuromodulación son ejemplos de técnicas intervencionistas. (128).

Sin embargo, la escala analgésica de la OMS ha recibido críticas dado que fue creada para el tratamiento del dolor oncológico y no para el dolor crónico de causa no oncológica. Además, su aplicación al dolor agudo ha supuesto un arma de escasa utilidad donde la escalera representa un hándicap para la obtención del alivio. El mejor

ejemplo de algias no crónicas donde la escalera no confiere utilidad es el dolor agudo postoperatorio. (129).

Por ello, en 2002, la SED (Sociedad Española del Dolor), establece el concepto de “ascensor analgésico” para el tratamiento del dolor. Consiste en el abordaje del dolor de manera inmediata según su intensidad sin que sea necesario establecer un orden escalonado (130).

		ESCALÓN III	ESCALÓN IV
			<i>Métodos Invasivos +/- Coanalgésicos</i>
	<i>ESCALÓN II</i>	<i>Opioides potentes +/-</i>	
<i>ESCALÓN I</i>	<i>Opioides débiles +/-</i>	<i>Coanalgésicos +/-</i>	
<i>Analgésicos no opioides +/- Coanalgésicos</i>	<i>Coanalgésicos +/- Escalón I</i>	<i>Escalón I</i>	
<i>Paracetamol AINEs Metamizol</i>	<i>Codeína Tramadol</i>	<i>Morfina Oxidona Fentanilo Metadona Buprenorfina</i>	

Figura 14. Escalera analgésica de la OMS (131).

## 6.SISTEMAS DE NEUROMODULACIÓN (132),(133)

### COMPONENTES

#### **Generador de impulsos eléctricos (GIE)**

Básicamente el marcapasos o GIE está compuesto por una parte analógica encargada de amplificar las señales y una parte digital encargada de elaborar algoritmos. Los elementos principales de la parte analógica son una fuente eléctrica que es una pila de litio y yodo, un circuito de recarga para alimentar el condensador, unos condensadores intermedios donde se acumula y restituye la corriente eléctrica; y un condensador de salida que emite el pulso con una determinada configuración predeterminada. Además, contiene una antena para comunicación telemétrica y un relé magnético como sistema de activación-desactivación de con imán externo.

La parte digital está constituida por un circuito lógico o microcontrolador. En ella se encuentran abundantes herramientas diagnósticas y algoritmos complejos que utilizan microcontroladores de función específica

La función del GIE es crear impulsos eléctricos y transformarlos de forma que se emitan con las características adecuadas para que ejerzan un efecto terapéutico. El voltaje de la pila alimenta un circuito de recarga y éste, a su vez, a unos condensadores intermedios en los que se almacenan las cargas necesarias para recargar a un condensador entre pulso y pulso. Por último, el condensador de salida emite los pulsos con la configuración previamente programada. La alimentación del condensador de salida por el circuito de recarga es fundamental para mantener constante la amplitud de salida de las cargas eléctricas.

**Electrodo. Estructura física.**

Está compuesto por un tubo cilíndrico de poliuretano. En su extremo distal se encuentran de 4 a 8 electrodos de platino/iridio de 3 mm de longitud y un área de estimulación estimada de 12 mm para cada uno. El extremo distal se une a un sistema de anclaje mediante unas pestañas que se fijan al periostio del sacro. El extremo proximal posee unos puntos de contacto que se conectan a un cable de extensión, y este al GIE.

**Funcionamiento del electrodo.**

El electrodo es el encargado de transmitir los impulsos eléctricos generados en el GIE. Su misión es crear un campo eléctrico entre dos polos opuestos que excite la zona de estimular, La morfología del campo eléctrico es configurable porque el GIE tanto los electrodos son programables, El GIE puede ejercer de ánodo o bien estar inactivo (case off). Los electrodos puede ejercer de ánodo, cátodo, o estar inactivo. De esta forma, dependiendo de la programación elegida, se puede configurar una estimulación de tipo monopolar o bipolar.

**Cable del conexión.**

Es el cable que conecta el electrodo con el GIE. Sirve como alargador del extremo proximal del cable de electrodo. En cada extremo tiene un sistema de conexión diferente cuya sujeción depende unos tornillos pequeños. Uno para el electrodo y otro por el GIE

### Parámetros de estimulación eléctrica: (134).

La estimulación eléctrica es un medio artificial de generar impulsos en las células excitables. Las características especiales de la membrana excitable determinan el rango de parámetros requeridos para iniciar el potencial de acción. Aunque la electricidad producida por instrumentos en el pasado era capaz de activar las células nerviosas y musculares excitables, existía muy poco control de los parámetros eléctricos como la forma del pulso, amplitud, duración y frecuencia.

La selección de los parámetros es muy importante para obtener una estimulación de las fibras nerviosas muy eficiente y segura. Si la estimulación no es adecuada, no sólo se compromete el efecto terapéutico sino que se puede producir daño nervioso, principalmente por la acumulación de elevada densidad de corriente y desencadenamiento de reacciones tóxicas alrededor del nervio

PARÁMETRO	RANGO	PROGRAMACIÓN
Amplitud	0-10,5 V	3,5 voltios
Frecuencia	2-130 pps	10 pps
Ancho de pulso	60-450 microsegundos	210 microsegundos
Ciclo on/off	0,1 s-24 horas	continuo
Bornes	3, 2, 1.0(+/- / off)	

Tabla 9. Parámetros de estimulación configurables en el GIE

### **Amplitud del pulso**

La amplitud de los pulsos determina la diferencia de potencial transmitida en voltios. Es el parámetro más importante. De hecho el nivel de influencia de la estimulación eléctrica depende principalmente de la diferencia de potencial aplicada. Por esto para neuromodular se utilizan impulsos positivos y negativos energéticamente iguales pero de formas diferentes (bifásicos). Los impulsos positivos son altos y estrechos (amplitud elevada y ancho de pulso pequeño) mientras que los negativos son bajos y anchos (amplitud muy baja y duración de impulso larga). Estos impulsos negativos no estimulan las raíces nerviosas pero permiten su repolarización (recarga) y preparación para el impulso positivo.

Lo importante es identificar que existe un umbral de estimulación y por tanto una amplitud de impulso que es necesario superar para que la electroterapia sea efectiva. Cuando la corriente inducida sobre el tejido tiene una amplitud suficiente y duración para llevar a las células excitables hasta un voltaje crítico de transmembrana llamado umbral, los potenciales de acción son generados.

### **Densidad de corriente**

El campo eléctrico generado por el impulso eléctrico es cuantificable punto a punto en miliamperios por milímetro cuadrado. A la concentración de corriente por superficie se le denomina densidad de corriente y representa la corriente medida en miliamperios necesaria para la neuroestimulación. Corresponde al área comprendida dentro del pulso y supone la carga o densidad de corriente que se manda al nervio. Medida en columbios representa la energía liberada por el GIE. Por tanto la duración de la fuente de energía (pila) depende del uso adecuado que hagamos de la misma. La densidad de corriente cambia el potencial de acción de las neuronas. Es

máxima en zonas cercanas al electrodo. Para alcanzar el umbral de despolarización de la membrana, necesita un nivel y duración suficientes que depende de diversos factores:

- Ancho de pulso: es la duración de cada uno de los pulsos medida en microsegundos. Inicialmente, cuanto menor es la duración del pulso, mayor es la amplitud requerida para iniciar el potencial de acción. Sin embargo, cuando las corrientes de pulsos son demasiado breves no son efectivas, independientemente de la cantidad de corriente emitida. En general, la duración debe ser superior a 30 microsegundos y es óptima alrededor de 180 microsegundos. Igualmente, niveles de corriente demasiado bajos son inefectivos, independientemente de su duración. Por ejemplo, una duración de pulso superior a 500 microsegundos no logra compensar una corriente demasiado baja. Existe una relación entre la intensidad del pulso y el tiempo necesario que se necesita para que se alcance el umbral de la despolarización. Si el impulso crea una densidad de corriente elevada, se propaga rápidamente al alcanzarse el umbral pronto. En cambio, si el impulso es débil, la propagación es lenta e incluso puede ser que el frenado de esta evolución impida alcanzar el umbral.

- Distancia electrodo-raíz: La densidad de corriente disminuye con la distancia entre el electrodo y el nervio a razón del cuadrado.

- Tamaño del electrodo. El contacto con el electrodo no es directo. Además de la distancia que les separa, siempre se produce una capa de fibrosis alrededor del electrodo. Por tanto, existe un compromiso entre el tamaño del electrodo y el espesor de la fibrosis. Cuanto mayor es el área de contacto entre el electrodo y el tejido, menor densidad de corriente en el tejido y mayor es la intensidad de corriente requerida.

- Radio virtual del electrodo: es la suma del radio de la punta del electrodo y el espesor de la fibrosis. Proporciona información sobre la dispersión de la corriente. Se obtiene dividiendo el voltaje del impulso por la impedancia del conjunto. La impedancia

aumenta al disminuir el tamaño, ya que es más difícil empujar la corriente a través de un electrodo pequeño que a través de uno grande.

- Distancia ánodo-cátodo. Si los electrodos están cerca uno del otro, la mayoría de la corriente se distribuye entre un área confinada entre ellos, con escasa extensión a los nervios adyacentes. La estimulación bipolar se consigue estimulando el ánodo y el cátodo cerca de un haz nervioso, permitiendo así que solo los nervios más próximos sean los estimulados.

- Diámetro de la fibra nerviosa. Las fibras de pequeño diámetro requieren estímulos de mayor intensidad de pulso para generar potenciales de acción que las de mayor diámetro.

- Tiempo de rampa de pulso. Es el tiempo requerido por una corriente para alcanzar la amplitud deseada desde 0

### **Morfología del pulso**

La morfología del pulso más efectiva es la rectangular. En ella, la corriente se enciende a la amplitud deseada y se mantiene durante cierto tiempo para posteriormente apagarse. En su forma más simple, un pulso de corriente continua de suficiente magnitud se enciende durante 200 microsegundos, luego se apaga durante un tiempo suficiente para permitir que la membrana se recupere antes del pulso siguiente. Los trenes de impulsos generados por el GIE son de dos tipos: monofásicos o bifásicos. Los primeros pasan de una diferencia de potencial 0 a un potencial A positivo y transmiten mayor energía potencial. Su polaridad es positiva. Este tipo de pulsos no sirven para neuromodular pues no permite que las fibras nerviosas se repolaricen adecuadamente.

Los impulsos bifásicos alternan fases positivas y negativas. Cuando la cantidad de energía transmitida en ambas fases es igual las fibras recuperan su polaridad.

## **Frecuencia**

La frecuencia hace referencia al número de pulsos por unidad de tiempo. Se expresa en pulsos por segundo o Hertz, que corresponde al número de ciclos por segundo. La frecuencia óptima de estimulación está basada en la velocidad de conducción de las diferentes fibras nerviosas.

Una frecuencia de conducción excesivamente elevada produce fatiga neuromuscular por depleción de los neurotransmisores a nivel de la placa neuromuscular. Por otra parte, si la frecuencia utilizada para estimular la raíz es muy elevada, se produce una acumulación de carga (aumento de densidad de corriente) en la raíz y la probabilidad de lesión aumenta. Una estimulación con frecuencia superior a 50 pulsos/segundo (a una amplitud de 2.5 mA) aumenta la posibilidad de lesión nerviosa. Se recomienda frecuencias de pulso entre 10-20 pulsos segundo. De esta forma, se reduce notablemente la posibilidad de daño nervioso y prolonga la vida del GIE implantable.

## **7. TRATAMIENTO NO NEUROMODULADOR DE LA CISTOPATÍA INTERSTICIAL**

La Asociación Americana de Urología (AUA) propone en sus guías clínicas el seguimiento de un algoritmo de tratamiento para el manejo de la cistopatía intersicial y el dolor pélvico crónico (CI/DPC) (135).

En general, este tratamiento de la CI/DPC tiene un abordaje multimodal y debería ser individualizado para cada paciente, inicialmente aplicar medidas conservadores, y en el caso en el que el control del dolor siga afectando la calidad de vida, deben plantearse técnicas intervencionistas o invasivas . Del mismo modo que en

otras patologías de carácter crónico, la primera línea de tratamiento implica medidas conservadoras que deberían aplicarse de forma sistemática a todos los pacientes. Esto incluye una adecuada educación del paciente sobre su enfermedad, cambios en el estilo de vida y la dieta, control del estrés producido por el dolor, ejercicios de fisioterapia y rehabilitación, terapia conductual, etc.

## 7.1. DIETA Y COMPORTAMIENTO

### Educación del paciente:

Los pacientes deben información sobre la naturaleza crónica de su enfermedad y de la ausencia de un tratamiento curativo definitivo. (136)

Para mantener una adecuada relación médico-paciente, las expectativas de ambos en cuanto a los objetivos a alcanzar durante el tratamiento han de ser realistas y siempre realizadas de acuerdo mutuo. Las necesidades deben ser individualizadas para cada paciente, y se debe insistir que para llegar a un aceptable control de los síntomas habrá que probar diversas opciones de tratamiento, siendo difícil que con una sola medicación se controle la sintomatología. Además del dolor, los pacientes presentan problemas sociales derivados de la clínica miccional, como la urgencia, el disconfort y la incontinencia. Debe insistirse en la necesidad de un tratamiento individual para cada paciente

Los pacientes con CI y dolor pélvico crónico pueden experimentar diferentes síntomas en diversas situaciones y deberían recibir tanto información que se ajuste a las necesidades individuales. Al que otras enfermedades crónicas existen sociedades y grupos de apoyo que les pueden proporcionar información y apoyo.

### Hábitos dietéticos:

Parece que parte de la sintomatología se alivian aumentando la ingesta hídrica y retirando de la dieta el alcohol, cítricos, bebidas con cafeína y carbonatadas, entre otros, así como evitando el tabaco (137)

Historicamente ha existido una controversia sobre los comestibles que deberían eliminarse de la dieta de los pacientes afectados con CI/DPC. Hasta un 90% de los pacientes con CI/DPC relacionan incremento del dolor con la toma de ciertos alimentos. Esto ha generado un escepticismo entre los pacientes y los propios sanitarios que ha conseguido la infraalimentación ante la sospecha de que ciertos nutrientes se relacionen con brotes dolorosos de CI/DPC. (138).

Shorter y colaboradores realizan una encuesta en 2007 sobre los efectos de varias bebidas y comestibles en 107 pacientes diagnosticados de CI/DPC. En el cuestionario se incluyeron un total de 175 ítems alimenticios. De todos estos, los más relacionados con empeoramiento de la CI/DPC fueron aquellos alimentos que contenían cafeína, jugos y frutas cítricas, tomates, vinagre, comidas picantes, alcohol y algunos edulcorantes artificiales. A su vez, de este grupo el ítem identificado como más perjudicial fueron las bebidas cafeinadas. Los autores proponen que probablemente el efecto diurético de la cafeína exacerbe los síntomas por el incremento del ritmo de llenado vesical. Por otro lado, los brotes más dolorosos están relacionados con comidas que contienen pimienta picante, como la mejicana, la india o la tailandesa, probablemente derivado de la capsaicina. (139).

En una revisión de 2012, Frielander y otros tratan de explicar todos estos mecanismos fisiopatológicos por los que estas sustancias se relacionan con agudizaciones de la CI. Un mecanismo común podría ser la regulación al alza de la

sensibilidad central y periférica, y las interacciones entre las vías aferentes sensitivas, pero fundamentalmente se propone la alteración de la barrera urotelial, debida a la producción deficitaria y anormal de los proteoglicanos que conforman la cubierta del urotelio, lo que permitiría el paso de determinados metabolitos nocivos a través del mismo (140).

Las dietas de los pacientes con CI/DPC a menudo limitan la ingesta de potasio para evitar la exacerbación de los síntomas. Los niveles de potasio en orina oscilan de 24 a 133 mmol/L. Parece que las dietas hiperkalémicas, se siguen de un aumento de la absorción del potasio urinario, con posterior fuga epitelial del mismo que se relaciona con aumento de la sintomatología

El empeoramiento de los síntomas de la CI/DPC sigue una relación directa con la cantidad de alcohol ingerido y su concentración, así lo concluyeron la Interstitial Cystitis Network tras encuesta realizada en 535 pacientes . Los vinos, cervezas y combinados, producen menos exacerbaciones y de carácter más leve que la toma de licores bebidas en general con más graduación. Además, los cuadros dolorosos desencadenados por el alcohol mejoraban con la ingesta de agua producida por la dilución (141).

Los pacientes refieren sensibilidad ante la toma de café, chocolate y té. En todos estos productos el elemento común es la cafeína, que por si mismo produce un efecto diurético, así lo demostraron los autores de un ensayo en voluntarios sanos sin patología urinario, que presentaron aumento del ritmo miccional (142).

Otro estudio demostró que la toma regular de café no solo produce aumento del número de diuresis, sino que puede producir clínica de incontinencia, y se estableció un riesgo de incontinencia asociado a la cafeína del 25% (143).

El mecanismo por el que los ácidos y los cítricos producen agudización de los síntomas es desconocido. No obstante, son productos que los pacientes identifican como molestos para su enfermedad. De hecho, la administración de productos alcalinos como el bicarbonato sódico, o el glicerofosfato cálcico mitigan los síntomas derivados de la ingesta de la comida ácida (144).

Con el objetivo de estudiar como influía la acidez de la orina en la clínica de la CI/DPC, se realizó un estudio prospectivo en 26 pacientes con criterios diagnósticos de CI. Fueran sometidas a instilaciones vesicales de orina con un pH fisiológico (5.0), y posteriormente a una muestra de fosfato sódico con un pH menos ácido (7.5). Se evaluó el nivel de dolor mediante escala analógica visual tras la primera instilación con la muestra urinaria, tras realizar un lavado, y después de la administración de la solución neutra, sin encontrarse diferencias significativas (145).

<u>Alimentos/bebidas más irritantes en pacientes con CI/DPC</u>	<u>Alimentos/bebidas que pueden ser irritantes en pacientes con CI/DPC</u>
Café (cafeinado y descafeinado)	Leche entera
Té (cafeinado)	Leche desnatada
Bebidas con cola y carbonatadas	Plátanos
Cerveza	Sandía
Vino tinto y blanco	Mora
Champagne	Pera
Uvas	Melón
Limón	Uvas pasas
Naranja	Broccoli
Zumo de piña	Zanahoria
Zumo de naranja	Coliflor
Zumo de arándanos	Patata
Zumo de uva	Coles de Bruselas
Tomate	Repollo
Pimientos	Apio
Comidas picantes	Pepino
Chili	Champiñones
Vinagre	Calabacín
Rábano	Guisante
Glutamato monosódico	Rábano
Edulcorantes	Calabaza
Sacarina	Patatas
Comida mejicana	Pollo
Comida india	Huevos
Comida tailandesa	Cerdo
	Cordero
	Atún
	Salmón
	Gambas
	Avena
	Arroz
	Pretzels

*Tabla 10. Alimentos irritantes en la vejiga dolorosa. Adaptado de Justin I. Friedlander , Barbara Shorter \*and Robert M. Moldwin. (140)*

## 7.2.FISIOTERAPIA DE SUELO PELVIANO

De acuerdo a las guías clínicas de la AUA, la fisioterapia pélvica es un tratamiento no agresivo, con una eficacia documentada y que debería contemplarse dentro del abordaje inicial de la CI/DPC. (146).

En la exploración física, algunos pacientes con CI/DPC presentan tanto zonas de tensión como de hipersensibilidad en la musculatura pelviana. Dentro de estas anomalías se encuentran los puntos gatillo miofasciales, definidas como bandas o nódulos tendinosos producidos característicos de la sobrecarga muscular continua y repetida. No está claro si la sintomatología urinaria es secundario a estas alteraciones neuromusculares, o si por el contrario la clínica miccional se deben a esta alteración de la musculatura del suelo pélvico. (147).

La fisioterapia miofascial a este nivel podría mejorar significativamente los síntomas en pacientes con CI/DPC cuando presentan estas anomalías osteomusculares. Un estudio demostró un 83% de pacientes que mejoraron tras la realización de fisioterapia pelviana durante 2- 3 meses. Además, aproximadamente un 10 % de los pacientes presentaron una mejoría del 65 % de la hipertonía muscular, evaluada mediante pruebas de electromiografía. (148).

Un ensayo clínico multicéntrico en el que se incluyeron 82 participantes comparó la eficacia de la fisioterapia localizada en región pélvica, frente al masaje generalizado en mujeres con cistitis intersticial de nuevo diagnóstico. Obtuvieron un mayor alivio del dolor para el grupo de la fisioterapia localizada (59%) que en las mujeres que recibieron masaje generalizado (26%). Sin embargo no se obtuvieron diferencias para la mejoría clínica relacionada con la urgencia e incontinencia miccional (149).

Tanto las modificaciones de la dieta como las técnicas de fisioterapia miofascial forman parte de las CAM (complementary and alternative medicine), término utilizado por el instituto de salud de Norteamérica para referirse a todos “aquellos tratamientos y cuidados sanitarios no contemplados por sanitarios, que normalmente no son llevados a cabo en hospitales ni enseñados en las facultades de medicina, y que tampoco suelen estar financiados por las compañías de seguros” (150).

Una encuesta realizada en EE.UU en un total de 2010 participantes tuvo como objetivo evaluar la efectividad y el tipo de terapias de CAM que fueron llevadas a cabo tras el diagnóstico de CI/DPC. Se incluyeron 2010 pacientes, que fueron encuestados sobre 49 modalidades de CAM. Un 84,2% de todos los participantes habían probado CAM, siendo las terapias más realizadas los cambios en los hábitos dietéticos y la fisioterapia (82,8%). Un 69 % habían realizado además otras terapias, de las cuales 22 fueron valoradas por los pacientes de forma positiva, 7 fueron consideradas aceptables pero los resultados no tuvieron significación estadística, y las otras 20 restantes fueron valoradas como no beneficiosas (151).

### 7.3. MEDICINA ALTERNATIVA

Además de la dieta y la fisioterapia miofascial ya comentadas previamente, se describen continuación algunas de estas modalidades de CAM que han demostrado eficacia en el tratamiento de la CI/DPC.

Manejo del stress. Dado el carácter crónico de la enfermedad, la reducción de la ansiedad y la depresión asociados a este tipo de patologías juegan un papel fundamental. Para ello los pacientes se benefician de someterse a psicoterapia conductual y cognitiva, además de modificaciones de sus hábitos higienicodietéticos, apoyo familiar, actividad física y laboral, etc.

Dentro de las terapias destinadas al manejo del stress podría incluirse el yoga y la acupuntura. El Hatha yoga o yoga como se menciona de forma convencional es un ejercicio físico y mental, usado en la medicina india tradicional desde hace siglos, y que ahora se ha incorporado a la medicina oriental para el manejo de múltiples cuadros de dolor crónico. En urología se ha usado para el tratamiento de la CI/DPC además de otras patologías como prostatitis, vulvodinia, etc. (152).

La acupuntura tiene su origen en la medicina china hace 5000 años. Consiste en un mecanismo de neuromodulación, por el que la estimulación dolorosa libera endorfinas y activación de fibras sensitivas mielinizadas de ímetro largo A delta, que inhiben de forma ascendente a las fibras tipo C amielínicas, implicadas en la transmisión del dolor. Un estudio realizado en 8 mujeres con CI que no mejoraba con otras técnicas más invasivas como la hidrodilatación instilaciones endovesicales de DSMO, demostró una mejoría en el 38% de las pacientes con mejorías del dolor el 50% tras recibir una sesión semanal de acupuntura durante tres meses (153).

Otro ensayo clínico recogió una reducción del dolor de más del 50% en 11 de los 14 participantes (78,5 %), pero en esta ocasión los pacientes recibieron dos sesiones semanales durante un mes, es decir menor intervalo de tiempo entre sesiones (154).

#### Entrenamiento vesical:

Inventado por Frewen, consiste en un programa en el que el paciente realiza un diario miccional a partir del cual va espaciando progresivamente las micciones.

El dolor de la CI/DPC se acompaña o es secundario en muchas ocasiones a alteraciones del hábito miccional. Los programas de entrenamiento vesical tienen como objetivo el aumento de los intervalos de evacuación y el control de la urgencia miccional, mediante pautas de comportamiento y ejercicios de suelo pélvico. Parsons y

Koprowski incluyeron a 21 pacientes en un protocolo de control vesical, en el que se prolongaban de 15 a 30 minutos los intervalos de vaciado progresivamente cada 3-4 semanas, consiguiendo un 50 % de mejoría en la clínica miccional (incontinencia, frecuencia, nicturia) en el 71% de los pacientes (155).

#### **7.4. Fármacos orales**

A continuación se enumeran los Analgésicos utilizados en el tratamiento de la DPC según la escala de tratamiento del dolor aprobada por la OMS (REF)

Nivel 1: Paracetamol y AINES. La CI/DPC se trate de un dolor con un fuerte componente neuropático en el que los fármacos de este grupo presentan una mínima eficacia. Además, los efectos secundarios de los AINES ( problemas gástricos, nefrotoxicidad, interacciones con los antihipertensivos) limitan la administración crónica de estos fármacos.

Nivel 2: opiodes débiles. Dentro de este grupo de fármacos el que mayor efectividad y alivio del dolor ha demostrado es el tramadol. Tiene un mecanismo de acción dual, con un efecto opioide y monoaminérgico (inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina) lo que explica su utilidad en el dolor de características neuropáticas.

Se encuentra disponible en varias formas de presentación. La forma retardada que permite mantener una concentración basal mínima, la fórmula de liberación rápida permite una utilización a demanda del paciente. Es frecuente su administración en asociación con paracetamol, principalmente para el dolor de tipo osteomuscular.

Contrariamente a los morfínicos pertenecientes al siguiente nivel, presenta un efecto techo y las dosis máximas son de 400 mg/día. Además existe el riesgo de

desarrollar un síndrome serotoninérgico si se administra con antidepresivos imipramínicos o inhibidores de la serotonina.

Nivel 3. Opiodes mayores.

Existe una gran controversia sobre la utilización de derivados morfínicos de forma crónica en los cuadros de dolor neuropático. Generalmente se necesitan unas dosis más elevadas que para el tratamiento del dolor de origen nociceptivo, que desencadena en una mayor tasa de efectos secundarios (tolerancia, dependencia, disfunción cognitiva)

Coadyuvantes.

Antidepresivos: Se vienen utilizando desde hace más de 50 años en el dolor neuropático debido a su efecto modulador a nivel descendente, y a nivel medular incrementado los niveles de serotonina y noradrenalina. La asociación europea de Urología incluye a los antidepresivos tricíclicos como fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor pélvico crónico (156)

La amitriptilina, antidepresivo tricíclico, consigue aliviar los síntomas en un 64% a 90% de pacientes (157). El subtipo sin-úlceras responde mejor (5). Los efectos colaterales son la ganancia de peso y la sedación diurna, que disminuyen con el uso continuado (158). Los inhibidores de la recaptación de la serotonina, como la fluoxetina HCl (Pro-zac®) o la sertralina HCl (Zoloft®) dan buen resultado en algunos pacientes.

Sin embargo, el único que ha demostrado evidencia científica es la amitriptilina. Tiene un mecanismo de acción dual, por un lado inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina, lo que explica su efectividad en el dolor neuropático. Por otro lado, es un

anticolinérgico con efecto sedativo. Las dosis mínimas efectivas para el tratamiento del dolor en la CI son de 50 mg al día (Interstitial Cystitis Collaborative Research Network.. J Urol. 2010 May;183(5):1853-8. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome)

El inicio del tratamiento debe ser escalonado y progresivo, con el fin de evitar los efectos secundarios (sedación, sequedad de boca, constipación) y teniendo en cuenta las contraindicaciones de los mismos (glaucoma, bloqueos de la conducción cardíaca, embarazo). No obstante, el efecto analgésico aparece de forma más precoz al efecto antidepresivo y con requerimientos de dosis menores que para el tratamiento de los cuadros de depresión, lo que explica una menor incidencia de aparición de reacciones adversas. (159)

#### Pentosán polisulfato de sodio:

El pentosán polisulfato sódico (PPS) es un glicosaminoglicano que consigue una reducción del 50% del dolor vesical en el 38% de los pacientes tratados (160). En general, la mejoría en el dolor y las molestias se consigue hasta en un 61% de los pacientes tratados (Hanno, 1997). Como efectos colaterales, un 1% a 4% de pacientes experimentan alopecia (reversible tras interrumpir el tratamiento), malestar gastrointestinal, cefalea, anomalías en la función hepática, o dolor abdominal. No debe indicarse conjuntamente con aspirina o inflamatorios no esteroideos. El test de Parson no ha sido concluyente para identificar pacientes que podrían responder al tratamiento con PPS (161). Se ha de esperar hasta 6 meses para evaluar la respuesta (158) y la duración del tratamiento puede ser indefinida.

Preparaciones orales de dudosa eficacia son: La L-arginina, el misoprostol la nifedipina, el nalmefene, y la ciclosporina. No se recomienda el uso continuado de ciprofloxacino, rifampicina, metronidazol (137).

Su mecanismo de acción consiste en la reposición de los glucosaminoglucanos de la barrera urotelial y en la inhibición de la degranulación mastocitaria. La combinación del PPS con administraciones de heparina subcutánea tiene un mayor efectividad que solo la administración de PPS. Como se describe posteriormente también es posible su administración tópica mediante instilación intravesical (162).

Antiepilépticos: Los antiepilépticos actúan a nivel medular bloqueando los canales de sodio o calcio, los receptores NMDA, y potenciando los receptores gabaérgicos y de glicina, que se traduce en un incremento de la inhibición neuronal y una disminución de su actividad. Dentro de este grupo parece que la pregabilina es el que mayor evidencia ha demostrado en el dolor neuropático secundario al DPC.

El inicio de tratamiento con pregabalina debe ser progresivo (por ejemplo aumentos no más de 25 mg). Para evitar la aparición de efectos adversos tipo alteraciones de la marcha, fatiga, náuseas y vómitos, sequedad de boca, aumento del apetito, pérdida de la libido, visión doble, vértigos...

Inmunosupresores:

- La ciclosporina es un inmunomodulador que ha demostrado ser efectivo fundamentalmente en la cistopatía que presenta úlceras de Hunner. Sin embargo, dado su bajo perfil de seguridad por los numerosos efectos adversos (fallo renal y hepático, aplasia medular..) se considera un fármaco de última línea, en pacientes refractarios a otras terapias. La dosis estándar es de 1.5 mg/kg/día durante varios meses con controles y biopsias bajo cistoscopia (163).

- El tanezumab es un anticuerpo monoclonal cuya diana terapéutica es el NGF (nerve growfactor), que participa directamente en la transmisión y generación del dolor somático y visceral. Es un tratamiento en fase experimental, solo existe un estudio ranzomido para el tratamiento de la CI. Los resultados preliminares demuestran mejoría del dolor y las urgencias miccionales. Para otras variables estudiadas no se encontró diferencia frente a cohortes que recibieron placebo. Como efectos secundarios se encontraron cefaleas y parestesias en un 20 % de los participantes (164).

#### Antihistamínicos:

- La hidroxizina es un antihistamínico que alivia los síntomas en un 30% de pacientes (45). Es un antiH1 que inhibe la degranulación de los mastocitos bloqueando la liberación de histamina en la vejiga.
- Dentro de los antiH2 se encuentra la cimetidina, que ha demostrado ser superior a placebo en el control del dolor del síndrome de vejiga dolorosa (165).

Antibióticos: la mayor prevalencia de bacteriuria en pacientes diagnosticados de cistopatía intersticial podría explicar un mecanismo infeccioso en la etiología de este síndrome. Sin embargo, la administración de antibióticos en pacientes con CI y bacteriuria documentada, no han demostrado mejoría en los síntomas de la CI. Además, en pacientes con CI sin urinocultivos positivos la sintomatología no es menor que en aquellas con cultivos positivos (166).

Por otra parte, existen microorganismos que se escapan a los métodos diagnósticos microbiológicos estándar, y son las nanobacterias. En 11 pacientes con CI, se detectaron la presencia de nanobacterias mediante inmunofluorescencia y PCR.

Luego fueron tratados con combinaciones de tetraciclina oral e intravesical , y en esta ocasión sí hubo una mejoría significativa de los síntomas hasta en un 91% de los pacientes (167).

Corticoides: dentro de la complicada fisiopatología de la CI, se cree que la inflamación tiene un papel importante en la misma, se han usado corticoides en pacientes en los que la medicación oral no ha sido eficaz. Un estudio comparo la toma de prednisona 10 mg día via oral durante tres meses en pacientes con un régimen de amitriptilina, gabapantenina y AINES (168).

Dosis mas elevadas de prednisona de 25 mg se han usado con mejoría del dolor en un 80% medida en la escala sintomatológica de O'Leary (169).

#### OTRAS DIANAS

Inhibidores de los leucotrienos: un paciente referió mejoría de la incontinencia urinaria y dolor por cistopatía intersticial tras recibir tratamiento con montelukast por una rinitis alérgica. Cuando se interrumpió el tratamiento los síntomas de la CI empeoraron de nuevo. Se trata de un hallazgo totalmente incidental, y entre las indicaciones de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos no se encuentra la CI/DPC. Sin embargo es una línea de tratamiento que se encuentra en investigación, y que demuestra la complicada fisiología de la CI/DPC, en la que existe un componente inflamatorio-inmunitario (170).

Un estudio evaluó la frecuencia de hiperactividad vesical y de la mejoría de los síntomas de la misma con una combinación de dosis bajas amitriptilina, AINES y gabapentina durante tres meses. Durante las 4 primeras semanas la mejoría de los síntomas referidos a hiperactividad vesical (nocturia, tenesmo, frecuencia miccional ) y

dolor pélvico fue significativa con una mejoría de hasta un 20 %. Sin embargo a partir de las 12 semanas el grado de mejoría no fue tan exponencial (171).

### **7.5.Tratamientos endovesicales**

Previamente a la instilación de cualquier fármaco en la luz de la vejiga se debe realizars un cistouretrograma miccional para descartar reflujo vesico-ureteral (158).

OXICLOROSENO SÓDICO (172), en solución al 0.4% en 10 cm H<sub>2</sub>O bajo anestesia se puede administrar en instilaciones intravesicales múltiples, con un mes de intervalo. Aunque algún estudio encontró respuesta favorable hasta en el 72% de pacientes (172), tanto el oxicloroseno sódico (Clorpactin®) como el nitrato de plata están cuestionados y su uso está más bien abandonado (173).

Las guias de la AUA enumeran tres tipos de tratamientos endovesicales, todos considerados como opción terapéutica de segunda línea después de la medicación oral. Son el dimetilsulfóxido (DSMO), la heparina, y la lidocaína

DSMO. Es un compuesto órgano sulfurado con propiedades analgésicas, antiinflamatorias, bacteriostáticas. Además es un estabilizador mastocitario Sus efectos secundarios son poco frecuentes y de carácter leve (cefalea, gusto amargo) Normamalmente se administra en adyuvancia con otros fármacos como corticoides, lidocaína o heparina. Algunos estudios encuentran 90% de éxitos (137), con mayor tasa de respuesta para el subtipo clásico de la enfermedad.

HEPARINA: dentro de la compleja etiología de la CI, parece que la alteración de los glucosaminocluanos de la barrera urotelial favorece la exposición de la misma a

agentes tóxicos de la orina. El heparan sulfato se ha usado vía intravesical buscando la reparación de la capa de glucosaminoglucos de la superficie del urotelio. Se administra en instilación intravesical a dosis de 25.000 unidades en un volumen de 15 ml diarios mediante autocateterismos que realizan los propios pacientes tras ser instruídos. Se puede administrar junto con PPS vía oral. La heparina no se absorbe a través de la mucosa vesical y no hay riesgo de efectos anticoagulantes (158).

Como se mencionaba anteriormente, la combinación con lidocaína permite un alivio del dolor inmediato a corto plazo, y a largo plazo por las propiedades de la heparina

**LIDOCAÍNA:** es un anestésico local ampliamente usado en el tratamiento del dolor por su rápido inicio de acción. Sin embargo por sus características suele administrarse combinada con un compuesto alcalino para evitar la ionificación producida por el bajo pH de la orina, y así favorecer la absorción en mucosa del urotelio. Recientemente se ha combinado con una molécula que favorece la liberación retardada de la misma , LiRIS (lidocaine-releasing intravesical system) con resultados prometedores.

Por otro lado, se han usado una gran variedad de fármacos por esta vía y que se discuten a continuación.

**BCG. Bacilo de Calmette-Guerin:** la instilación intravesical se ha usado como quimioterapico por sus efectos inmunomoduladores en patología tumoral de cáncer de vejiga.

El bacilo de Calmette Güerin (BCG) intravesical ha demostrado una respuesta clínica del 60% (174). Los sujetos que reciben 50 mg de BCG diluídos en 50 cc de suero salino en instilación intravesical una vez a la semana durante 6 semanas y responden, 90% continúan con mejoría clínica sin más tratamientos durante 2 años de

seguimiento (174). Los síntomas vesicales pueden empeorar durante el periodo de instilación de la BCG y la mejoría clínica ocurre posteriormente.

En la CI se han realizado estudios randomizados de la eficacia del BCG endovesical. No ha demostrado eficacia frente a la instilación de placebo en la mejoría de los síntomas durante el seguimiento de los pacientes (175).

**CORTICOIDES:** La triamcinolona también se ha utilizado instilada intravesicalmente combinada con dimetil sulfóxido, aunque en esta ocasión no se evaluó la mejoría del dolor, sino los cambios en la capacidad vesical y los síntomas derivados del no vaciamiento. (176) En cistopatías con úlceras de Hunner se ha probado la inyección submucosa de triamcinolona en el territorio de las lesiones vía endoscópica, documentándose una mejoría de hasta un 70 % de los pacientes tratados (177).

**TOXINA BOTULÍNICA:** La inyección de toxina botulínica intravesical reduce la motilidad vesical y podría tener un efecto antinociceptivo en las vías aferentes. (9) (12). Parece que una sola inyección podría ser eficaz a corto plazo además de tener pocos efectos secundarios. Sin embargo debería ser estudiados sus efectos secundarios a largo plazo debido a las administraciones repetidas, así como la dosificación e intervalos de dosis y lugar de administración. De hecho la literatura recoge volúmenes de administración, lugares y profundidades variables. De 2 a 30 ml hasta en 40 lugares diferentes, la mayoría en la región del cuello y trígono vesical, tanto en suburotelio como en la superficie muscular. Se ha comparado la inyección de onabotulinumtintoxina en la región trigeminal son igual de efectivas para pacientes con CI ulcerada o no ulcerada (178).

Una revisión sistemática del 2009 compara los dos tipos de toxina botulínica A, onabotulinumtintoxina (Botox®) y abobotulinumtintoxina (Dysport®), para el tratamiento

de CI y otros enfermedades del tracto urinario inferior. La onabotulinumtoxinA tiene un mayor grado de evidencia, tanto en población adulta como pediátrica (178).

Recientemente se ha probado el pentosan sulfato liposomal, administrado vía intravesical. Se trata de burbujas o vesículas formadas por fosfolípidos y recubiertas de una película acuosa. Un estudio randomizado y doble ciego con 80 pacientes recibieron este tratamiento, apreciándose una mejoría del 50% en el test de O'Leary y en los score de dolor pélvico crónico (179),(180).

Una revisión sistemática de la Cochrane recogió la evidencia de todas las terapias de instilación intravesical (181). Se incluyeron ensayos clínicos en 616 pacientes y que recibieron algunos de estos fármacos: Resiniferatoxina, dimetil sulfóxido (DMSO), BCG, pentosanpolisulfato, oxibutinina y alcalinización del pH urinario.

De todo estos la oxibutinina destaca por una mejoría no significativa del dolor pero sí de todos los síntomas relacionados con la incontinencia y el vaciamiento vesical. El pentosatan polisulfato y la alcalinización del pH pueden mostrar mejoría sin documentarse efectos secundarios, al igual que el dimetil sulfóxido.

La resinoferatoxina se asoció con picos de dolor agudo tras su instilación y tras el cese de tratamiento, sin mostrar una clara superioridad respecto al placebo.

Otros tipos de glicosaminoglucanos se han probado intravesicalmente, solos o en combinación con otros fármacos vía intravesical. La combinación de hialuronato sódico y el condritín sulfato ha demostrado efectividad sin detectarse efectos secundarios (182).

Se ha utilizado la instilación de diversas mezclas. Una consiste en 50 mL de DMSO al 50%, 10.000 U de heparina, 10 mg de triamcinolona, y 44 mEq de bicarbonato administrado semanalmente durante 6 semanas (Messing 1997). Otra

mezcla consiste en 50 ml de DMSO, 100 mg de hidrocortisona, y 20.000 unidades de heparina en instilación vesical semanal durante 6-8 semanas. Los síntomas pueden empeorar inicialmente, con mejoría posteriormente. Algunos autores encuentran al DMSO no muy efectivo (Peters 2000).

## **7.6.Otras terapias**

### **OXÍGENO HIPERBÁRICO**

El oxígeno hiperbárico (OH) se ha usado en los últimos años para el tratamiento de otras afecciones vesicales como la cistitis hemorrágica o la cistitis postrádica. El mecanismo de acción consiste en una hipersaturación plasmática de oxígeno, que permite la difusión del mismo a las células uroteliales afectadas, donde acelera la síntesis y liberación de factores de crecimiento relacionados con la angiogénesis. Passavanti G1. (183)

Un estudio incluyó a 11 pacientes afectados de CI para el estudio de la efectividad del OH en 20 sesiones durante un mes a largo plazo. Al año 7 de los 11 pacientes refieren mejoría tanto en los scores de dolor como en los síntomas de incontinencia y vaciamiento vesical (184)

### **HIDRODISTENSIÓN**

Como su propio nombre indica, la hidrodistensión bajo cistoscopia consiste en la administración de un volumen de agua en la vejiga hasta obtener una presión intravesical de 80-100 cmH<sub>2</sub>O, que consigue distenderla. Es un procedimiento realizado bajo anestesia general o regional. Sirve como método diagnóstico para visualizar las lesiones en la superficie vesical lesiones glomerulares y úlceras de Hunner, pero

también como tratamiento si se consigue mantener la vejiga distendida durante un determinado tiempo (mínimo 20 minutos) con un balón intravesical que evite la hiperpresión. Se ha utilizado la distensión vesical con volumen de 200 ml de suero salino, con una instilación previa de anestésicos local como la lidocaína al 4%, Parece que existe una mejoría de un 50% -70% de los pacientes (185)

Además, la combinación de la hidrodistensión vesical con instilación de ácido hialurónico alivia los síntomas de la mayoría de los pacientes que cumplen los criterios del NIDDK (23).

## 7.7.CIRUGÍA

La cistectomía es considerada la última línea de tratamiento, en pacientes sintomáticos no respondedores a los tratamientos previos. Ocasionalmente, la resección transuretral y la fulguración con láser de las úlceras alivia los síntomas, pero en general el procedimiento de elección es la derivación urinaria supravesical con o sin cistectomía (137). La cistoplastia de aumento o la derivación urinaria conservando la vejiga ha demostrado poca efectividad (158) y en el caso del subtipo clásico se suele indicar más la cistectomía supratrigonal seguida por ileocistoplastia.

Aunque la cistectomía con derivación haya resultado exitosa en pacientes muy seleccionados, no ha de considerarse un manejo estándar y el paciente que elija este tratamiento ha de ser consciente de que a veces es inútil (186).

Una revisión evaluó la efectividad de la realización de la cistectomía en patología vesical no tumoral o benigna, siendo las indicaciones de mayor a menor frecuencia la CI, la vejiga neurógena, la cistitis hemorrágica y postrádica, y otras patologías como la endometriosis o enfermedades infecciosas. La tasa de efectividad de cistectomía encontrada para la CI (aproximadamente un 80%). Los dos métodos de cistectomía

incluidos en la revisión eran la resección supratrigonal o la subtrigonal, (en esta última es necesario efectuar una reimplantación ureteral). Parece que los dos métodos presentan efectividad igual, sin embargo en el supratrigonal la rehabilitación de la función urinario es mejor.

Por otro lado parece que los resultados obtenidos tras una cistectomía en CI, son mayores para las formas clásicas de CI (ulceradas) frente a los que no presentan úlceras de Hunner. Un estudio con 47 pacientes sometidos a intervención quirúrgica (cistectomía, RTU) presentaron una mejoría del dolor y de la clínica miccional aquellos que presentaban lesiones ulceradas (82% mejoraron) frente a las no ulceradas (solo un 23% mejoraron). Además, en vista de los resultados, existe un porcentaje de pacientes que no van a presentar disminución del dolor tras intervención quirúrgica

Otra opción quirúrgica menos agresiva es la fulguración de las úlceras de Hunner con laser o electrocauterio bajo visión endoscópica. Un estudio prospectivo incluyó a 56 pacientes con CI/DPC que presentaban úlceras de Hunner en la mucosa vesical (no más de un 25% de toda la superficie), y que habían sido tratados mediante otras terapias endovesicales sin obtener resultados. El 45% de los pacientes precisaron repetir la técnica al año por recidiva de los síntomas al año. De los pacientes restantes tratados con una sola sesión (55%), un 75% presentaron una mejoría sintomática. .

Peeker y cols evaluaron 103 pacientes sometidas a resección transuretral de un total de 259 úlceras de Hunner. Un 90% mejoraron, y en el 40% del total desaparecieron los síntomas durante más de tres años. En el 10% restante, persistieron los síntomas que respondieron adecuadamente a nueva resección transuretral (187),(188). Es obligatorio subclassificar el tipo de cistopatía intersticial para evaluar los resultados a largo plazo de la cirugía en estos pacientes (189). Se ha postulado el beneficio de la resección transuretral completa de las úlceras en la cistopatía intersticial clásica (190).

## NEUROLISIS DEL GANGLIO DE WALTER

El ganglio impar o ganglio de Walter, es una estructura situada en la parte anterior del coccix, a nivel de la unión sacrococcigea, donde forma el origen caudal de la cadena simpática bilateral. Proporciona inervación simpática para las regiones anal y perineal.

El bloqueo neurolítico del ganglio impar produce una interrupción de las vías aferentes simpáticas y nociceptivas de la pelvis y áreas anal y del perineo. Un estudio del 2013 sometió a 9 pacientes mujeres con dolor pélvico crónico a 16 procedimientos de neurolisis del ganglio impar.

La técnica consiste en introducir una aguja curvada a nivel del ligamento anococcígeo, buscando alcanzar la unión sacrococcigea guiado por radioscopia. La inyección de contraste permite identificar la región a infiltrar. Los autores usaron como agente neurolítico lidocaína 1% combinada con alcohol al 65%

Del grupo de las 9 mujeres seguidas, 7 precisaron repetición de la técnica, con buenos resultados, dos se perdieron el seguimiento. De las pacientes seguidas no se constataron reacciones adversas (191).

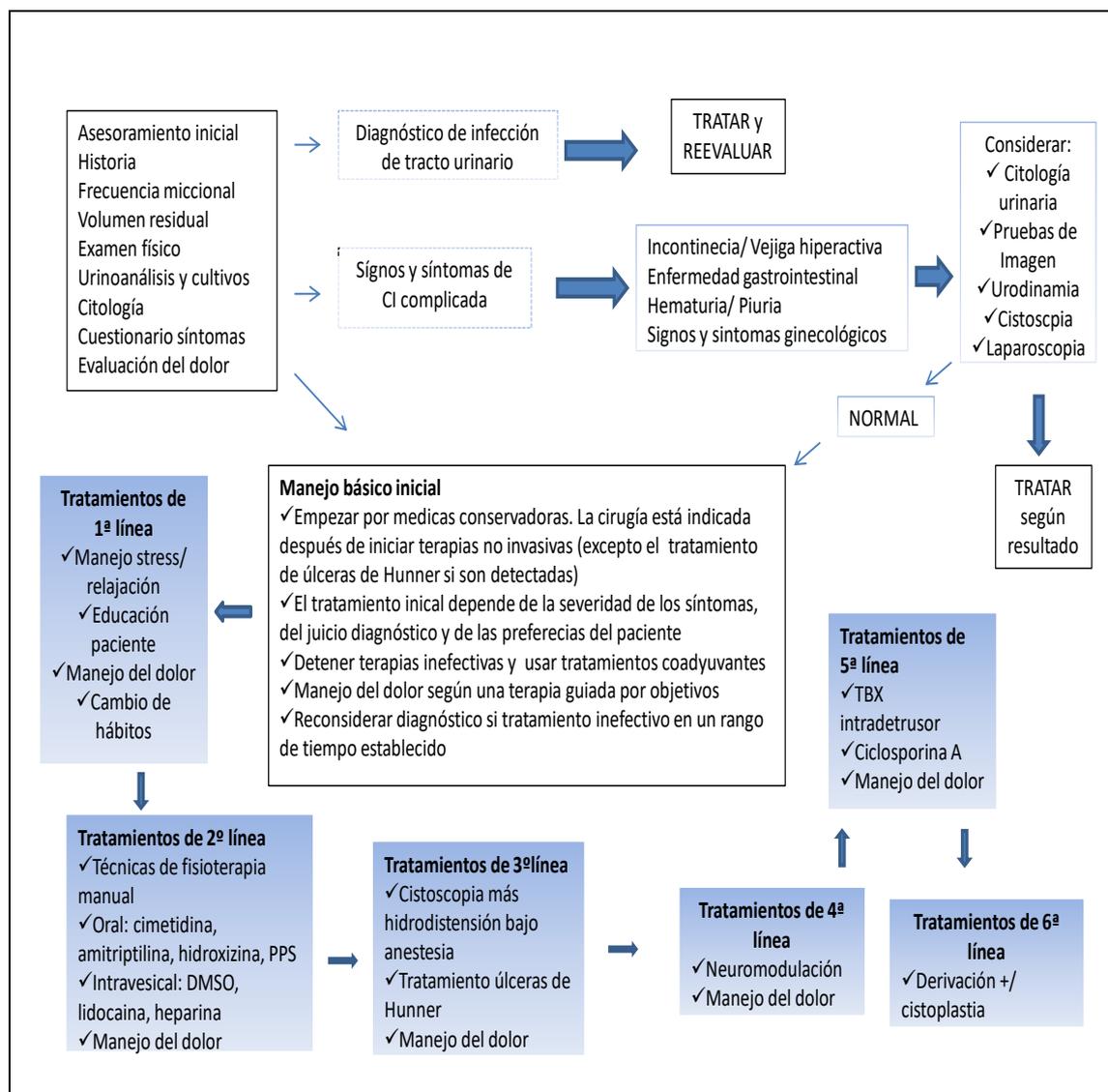


Tabla 11 Esquema del manejo terapéutico de la cistopatía intersticial (192).

## **8.NEUROMODULACIÓN**

### **8.1.Técnicas de neuromodulación para cistopatía intersticial**

#### **8.1.1.Estimulación eléctrica transcutánea**

La estimulación nerviosa transcutánea. se basa en la aplicación local de impulsos eléctricos originados en un generador, y transmitidos a la superficie de la piel mediante unos electrodos conductores. La terapia eléctrica que utiliza permite activar selectivamente las fibras de largo diámetro ( $A\beta$ ) o fibras táctiles, sin estimular las fibras nociceptivas de pequeño diámetro ( $A\delta$  y C) directamente implicadas en la transmisión del dolor ( Johnson, M. I. 2012. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) eLS).

En la práctica se basa en la producción de una parestesia no dolorosa en la región seleccionada, cuya intensidad varía entre 0-100 mA , y una frecuencia de pulso de 1 a 250 pulsos por segundo. Al combinar las intensidades de onda y la frecuencia se consiguen una gran variedad de parestesias percibidas como agradables. Existen diferentes técnicas de TENS en función de las fibras nerviosas que se pretnden estimular: convencional (baja intensidad y alta frecuencia), TENS tipo acupuntura (alta intensidad y baja frecuencia), TENS intensa ( alta intensidad y alta frecuencia). La más utilizada en la práctica clínica es la TENS convencional (193).

Como ventajas destacan que es no invasiva, con pocos efectos secundarios locales (quemaduras cutáneas o alteración en el funcionamiento de dispositivos de marcapasos si se aplica la estimulación en regiones próximas) Es fácil de utilizar por el paciente, sin necesidad de tratamiento hospitalario o ambulatorio. Además es barato a largo plazo si se compara con las terapias orales crónicas para el tratamiento del dolor.

Fueron Fall y colaboradores los primeros en utilizarlo en 14 pacientes afectadas de CI en la década de los 80. Fueron seguidas durante dos años y se recogió una mejoría del dolor y de la clínica miccional a partir de los seis meses (194).

Los mismos autores realizaron un estudio posterior con el fin de comparar la utilidad de la TENS frente con técnicas menos conservadoras como la realización de resecciones transuretrales. De las 23 pacientes incluidas en el grupo que recibió TENS, el 78% refirió mejoría del dolor y un 34% normalizo el ritmo de vaciamiento vesical (195).

Un estudio realizado en 60 pacientes, evaluo la utilización de la TENS durante 30 minutos - 2 horas al día. Se observó una mejoría del dolor y disminución de la frecuencia miccional. En el caso de las cistitis ulcerosas, se observó un 81% de mejoría de las mismas, frente un 54% de los cistopatías sin úlceras de Hunner (196).

Sneider y colaborades evaluaron la eficacia de la TENS en 60 pacientes varones aquejados de dolor pélvico crónico. Obtuvieron una mejoría de la calidad de vida y en el descenso del dolor evaluado mediante escala analógica visual 48% a las 12 semanas a las 12 semanas de tratamiento (197).

Además de la colocación de los electrodos a nivel perineal; Se ha probado la utilización de TENS a nivel transvaginal (frecuencias de 50 Hz) en coadyuvancia de otras técnicas como masajes de Thiele y medidas de biofeedback (198).

#### 8.1.2. Estimulación del nervio tibial posterior (PTNS)

Le ENT es una técnica de neuromodulación periférica mínimamente invasiva cuya indicación principal ha sido el tratamiento de la hiperactividad vesical y la retención urinaria no obstructiva. En los últimos años se ha utilizado con buenos

resultados para el tratamiento de toda la patología dolorosa de tracto urinario inferior, principalmente en el dolor pélvico crónico. Aunque mecanismo de acción sigue siendo desconocido parece que la activación del nervio tibial a nivel maleolar produce un estimulación retrógrada de aferencias sobre el plexo sacro (S2-S4), que está directamente implicado control muscular y visceral del suelo pélvico. Es decir, se trata de suministrar una corriente de baja frecuencia e intensidad, que desde el nervio tibial enlaza con el nervio sacro produciendo una inhibición de las contracciones del detrusor producidas por el Centro Sacro de la Micción. (199).

Esta técnica está basada en la medicina tradicional china, que identificaba la región maleolar como una diana de la acupuntura. Mcguire en los años 80 fue el primero en introducir la estimulación eléctrica sobre este punto para el tratamiento de la patología del detrusor de la vejiga (200).

Se trata de una técnica realizada normalmente por el personal de enfermería a nivel ambulatorio. Para la aplicación de la estimulación percutánea sobre el nervio tibial se inserta una aguja en la región posterosuperior del maleólo interno de la pierna, coincidiendo con la depresión del tejido. La punción de la aguja se realiza paralela a la tibia en sentido cefálico y en un ángulo de 60<sup>a</sup> con la piel, y se avanza hasta unos 3-5 cm de profundidad.. Normalmente las características de la estimulación aplicada son onda de pulso a 20 Hz de frecuencia, con anchura de pulso de 200 microsegundos y una intensidad de corriente que puede oscilar entre 0.5 y 10 miliamperios. La intensidad de corriente adecuada es aquella que produce flexión plantar y parestesias en pie, y el máximo umbral de molestia sin dolor (201).

Las complicaciones de la ENT son de tipo local y están relacionadas con la punción (hematomas, infección cutánea, molestias durante la estimulación...). Una revisión sistemática analizó el papel de la ENT en patología pélvica general. Aunque el

único desorden del tracto urinario en la que la FDA autoriza el uso de la ENT es la vejiga hiperactiva, varios estudios muestran la eficacia de la ENT para cuadros dolorosos (202).

Un estudio prospectivo durante dos años en 33 mujeres con dolor pélvico crónico comparó la ENT durante 12 semanas con sesiones diarias de 30 minutos. Los resultados fueron muy favorables en la cohorte de ENT: un 12,5% fueron catalogadas como curadas, y un 43,8 % presentaron una notable mejoría. Un 37,5% no refirió cambios respecto a la situación previa, y una paciente presentó empeoramiento (203).

Gokylidiz y otros demostraron la efectividad de la ENT en un estudio randomizado con 24 mujeres con CI/DPC. Hubo una reducción del componente del dolor y de la calidad de vida y la disfunción sexual en la cohorte de las tratadas con ENT (204).

Una revisión sistemática evaluó la mejoría de los síntomas de CI/DPC en pacientes que recibieron estimulación del nervio tibial. En total fueron validados tres estudios, un total de 169 pacientes. De los tres estudios dos fueron realizados en pacientes diagnosticados de dolor pélvico crónico, y el otro retrospectivo en una cohorte de 59 mujeres diagnosticadas de síndrome de vejiga dolorosa. Las principales variables evaluadas fueron el dolor, la sintomatología miccional y la mejora en la calidad de vida. Aunque como limitaciones de los estudios incluidos los autores destacan que se han usado diferentes escalas para medir la mejoría de los síntomas, se puede establecer que hay una mejoría en las tres variables (205).

### 8.1.3. Estimulación de raíces sacras

Las raíces sacras pueden ser electroestimuladas mediante la colocación de electrodos vía percutánea a través del foramen sacro, o distalmente cerca del nervio pudiendo que tiene su origen en el plexo sacro (206).

Al igual que la estimulación medular eléctrica, la técnica de implantación se realiza en dos tiempos. En una primera fase o de prueba, se colocan uno o dos electrodos bajo anestesia local en los forámenes de S3 y guiado por fluoroscopia. La segunda fase o fase definitiva consiste en la implantación quirúrgica del generador en el abdomen o en la región supraglútea de forma permanente, siempre que haya habido una mejoría mínima de un 50% respecto a las situación basal durante la fase de prueba.

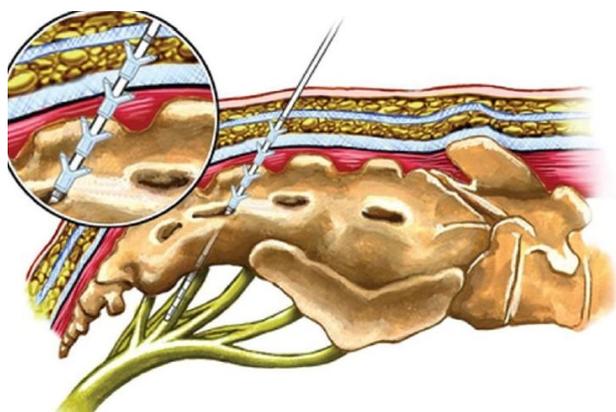


Figura 15. Estimulación sacra transforaminal en S3. El electrodo presenta un sistema de anclajes que evitan la movilización o migración del sistema (206).

Maher y colaboradores fueron los primeros en evaluar de forma prospectiva la ERS en 15 mujeres con CI. Recibieron ERS percutánea en S3, con mejoría significativa del dolor pélvico, de la frecuencia miccional, de la nocturia, de la urgencia miccional y de la media del volumen de vaciamiento (207).

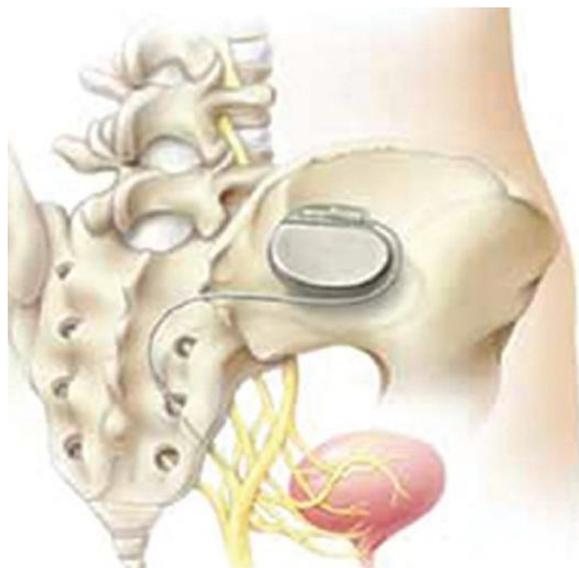


Figura 16. Sistema de estimulación de raíces sacras. El esquema muestra el generador implantado en la región gútea tras el éxito de la fase de prueba (206).

Los Peters y cols. en el 2001. Un total de 15 mujeres con CI refractaria a terapia médico recibieron este tratamiento, y un 75% recibió implante definitivo tras los buenos resultados en la fase de prueba (208).

Baxter hace una comparativa de estudios en los que se utilizó estimulación de raíces sacras frente a la estimulación del tibial posterior. Concluye que existe una superioridad en cuanto a mejoría de los síntomas con la ERS. Sin embargo no encontró diferencias entre la estimulación unilateral y bilateral a nivel del foramen de S3 (209).

#### 8.1.4. Estimulación de cordones posteriores

La estimulación medular o estimulación de cordones posteriores data de 1967, cuando Shealy y colaboradores realizan los primeros implantes de electrodos en el espacio epidural posterior del raquis (210).

El efecto analgésico de la EM sigue siendo desconocido. Según la teoría de Melzack y Wall producción de una corriente eléctrica directamente a nivel de las astas posteriores de la medula espinal, con el fin de modificar o filtrar la transmisión

nociceptiva, y de activar el sistema inhibitor en el que están implicadas las fibras gruesomielínicas A Beta. Se ha sugerido el efecto analgésico secundario la contribución del haz espinotalámico, dado que los electrodos situados en la cara ventral medular se han mostrado tan eficaces como en la cara posterior (211).

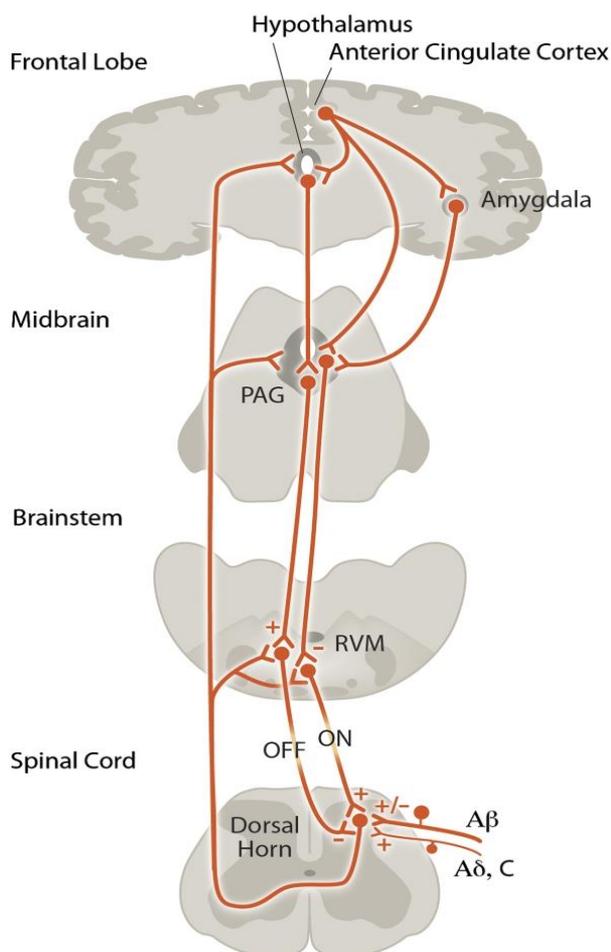


Figura 17. Esquema ilustrando algunas de las principales interacciones entre diferentes niveles del sistema nociceptivo; la señal se inicia en el asta posterior de la médula espinal y el RVM. Los impulsos desde el asta posterior hacia las fibras A $\delta$ - y C son excitatorios (+). Los impulsos desde las fibras A $\beta$  también presentan un componente inhibitorio (+/-) como se describe en la teoría de la puerta de entrada. Las neuronas de la vía descendente ON y OFF procedentes del RVM pueden generar excitación o inhibición, respectivamente, en las aferencias nociceptivas periféricas del asta posterior. El hipotálamo, amígdala y los núcleos ACC, RVM, PAG de forma indirecta influyen en las vías ascendentes de la médula espinal, proporcionando circuitos de retroalimentación excitatoria e inhibitoria (212).

El procedimiento consiste en la implantación en el espacio epidural (sobre los cordones posteriores) y bajo control fluoroscópico, de uno o dos electrodos dispuestos en forma lineal; conectados a una batería (generador de impulsos) que se coloca en un bolsillo subcutáneo, y que se controla desde el exterior con un programador desde el cual se pueden variar parámetros como amplitud, voltaje, frecuencia y polaridad de las parestesias que se producen. El generador de impulsos de un sistema de neuroestimulación espinal emite estímulos eléctricos de bajo voltaje e induce una sensación de parestesias de proyección metamérica. Normalmente los parámetros de estimulación utilizan frecuencias de 40-80 Hz con una amplitud e intensidad suficientes para que las parestesias generadas abarquen el área algica. Normalmente el implante es percutáneo, aunque en ocasiones se realiza quirúrgicamente a través de una pequeña laminectomía. Hay distintos modelos de electrodos. Pueden ser planos (para colocación a cielo abierto por técnica quirúrgica), o pueden ser cilíndricos (para colocación percutánea). Se diferencian también en el número de contactos (hasta 8 electrodos), la distancia entre los contactos y el tamaño de los mismos. Este procedimiento consta de una fase de prueba en la que los electrodos se colocan a un cable de extensión o conector externo y este a su vez a un generador. Para el implante del sistema definitivo se requiere una reducción del dolor superior al 50% (211)

Kaplan y colaboradores utilizaron fueron pioneros en el tratamiento de DPC mediante el implante de sistema de EME, en 6 mujeres con dolor visceral refractario que ya habían recibido tratamiento con neurectomía del nervio hipogástrico. Los autores confirman que para la terapia con EME en esta región, los electrodos deben situarse a nivel de T11-T12, que se corresponden con las metamerias con inervación sensitiva y simpática cuyo bloqueo producen alivio del dolor en los cuadros de DPC (213).

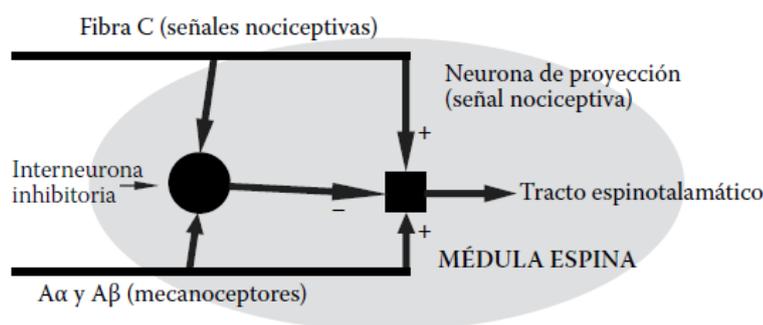


Figura 18. La teoría del control de puerta del Dolor (Melzack y Wall).

#### 8.1.5. Otras técnicas

Estimulación de nervio pudendo:

En la literatura se han recogido dos abordajes para la estimulación nerviosa en el tratamiento de la CI/DPC. El primero o más sencillo consiste en la aplicación un electrodo en el canal de Alcock, posicionado sobre el trayecto del nervio pudendo. Possover y colaboradores describen otra técnica en la que el implante del electrodo se realiza vía laparoscópica situando el electrodo directamente sobre el tronco nervioso

Peters y otros demostraron la superioridad de la estimulación nerviosa del nervio pudendo frente a la estimulación de raíces sacras. En una serie de casos recogieron un descenso del residuo miccional, de la urgencia y la poliuria. (214).

Previamente en una revisión del 2013 en la que se habían incluido un mayor número de pacientes se evaluó la mejoría del dolor mediante variaciones en la escala analógica visual. Se documentó un descenso del 49% para pacientes tratados con estimulación medular sacra, y un 29% para los que recibieron tratamiento mediante estimulación del nervio pudendo. En esta revisión no se incluyeron pacientes que recibieron estimulación del tibial posterior (206).

### Estimulación cerebral profunda.

Consiste en la colocación guiada por técnica estereotáxica de un electrodo a nivel de los ganglios basales del cerebro. Los núcleos diana del dolor son: ventroposterolateral y ventroposteromedial del tálamo, sustancia gris periacuedectal y sustancia gris periventricular e hipotálamo posterior. En este caso se utiliza un electrodo tetrapolar con diseño adecuado para estas estructuras cerebrales. Los mecanismos que explican la eficacia de la DBS (Depth Brain Stimulation) dependen del lugar de implantación de dicho electrodo. El efecto analgésico de la estimulación de la sustancia gris periacuedectal y periventricular probablemente está mediado por la liberación endógena de endorfinas. En el caso de la estimulación del núcleo ventral posterolateral del tálamo existe una estimulación de las interneuronas gabaérgicas sobre la transmisión del dolor en la vía del lemnisco (215).

### Estimulación directa transcraneal:

La estimulación de la corteza cerebral (MCS, Motor cortex Stimulation) consiste en la administración de una corriente eléctrica de 1 mA durante 20 minutos al cuero cabelludo mediante dos electrodos colocados en la piel, normalmente situados sobre el córtex motor. El mecanismo de acción de la MCS se basa en la estimulación inicial de axonal de del gyrus precentral, en dirección paralela al córtex motor (216).

### Neuromodulación intratecal

Otro mecanismo de neuromodulación, y en el que no participa la utilización de estimulación eléctrica es la infusión intradural de fármacos. Consiste en la administración de fármacos cerca de sus receptores o lugares de acción espinales, con el fin de modular la información nociceptiva a este nivel, proporcionando una analgesia

mas selectiva, mas eficaz y potente a menos dosis y con menores efectos secundarios que administrados por otras vías. En España están aprobados el uso de los siguientes fármacos mediante infusión intratecal: morfina, clonidina, baclofeno, bupivacína,y ziconotide.(Guía práctica de infusión intraespinal. Grupo español de Neuromodulación (SGNM))

Se ha utilizado una bomba de infusión intratecal en un paciente afectado de cistitis intersticial que presentaba refractariedad al tratamiento médico para el tratamiento de la disuria y el dolor pélvico. Fue tratado durante 18 meses con morfina, anestésicos locales baclofeno ( para la espasticidad vesical), con un buen resultado (217).

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



## **1. Hipótesis**

Existen factores que influyen en la respuesta a la neuromodulación en el tratamiento de la cistopatía intersticial o síndrome de vejiga dolorosa.

## **2. Objetivos del estudio**

1. Conocer la respuesta al tratamiento mediante neuromodulación en pacientes con cistopatía intersticial.
2. Averiguar la respuesta al tratamiento que no incluye neuromodulación en pacientes con cistopatía intersticial.
3. Investigar los factores que influyen en la respuesta al tratamiento mediante neuromodulación en pacientes con cistopatía intersticial.



### **III. MATERIAL Y MÉTODO**



## 1. Generalidades

Se realiza un estudio multicéntrico observacional de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 276 pacientes tratados por síndrome de vejiga dolorosa o cistopatía intersticial.

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

Los pacientes 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 elaboraron los cuadernos de recogida de datos, registrando los siguientes:

- Edad del paciente.
- Sexo.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Tiempo de seguimiento (en meses).
- Escala visual analógica.
- Resultados de efectividad.
- Diagnósticos secundarios médicos.
- Antecedentes quirúrgicos.
- Tratamientos concomitantes.

Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

## **2. Instalaciones**

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

## **3.Método**

### **3.1.Selección muestral**

La selección muestral se obtiene de los pacientes tratados por síndrome de vejiga dolorosa o cistopatía intersticial 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.

### **3.2.Diseño**

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. En los pacientes en las que se diagnostica cistopatía intersticial, son informados del carácter benigno pero crónico y de dificultoso manejo de su enfermedad. Se les informa de las posibilidades terapéuticas: tratamiento psicológico, fisioterapia, suplementos alimenticios vía oral, analgésicos de primer, segundo y tercer escalón, beta-bloqueantes, antihistamínicos, glicerofosfato,

neuromodulación, toxina botulínica, instilación de glicosaminoglicanos endovesicales, o cirugía entre otras. Se les informa que sus datos clínicos pueden ser susceptibles de ser utilizados para realizar estudios clínicos en grupos de investigación multidisciplinarios. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados para estudios clínicos cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011. Todos los pacientes firman el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

Posteriormente, se selecciona la muestra compuesta por aquellos pacientes tratados con neuromodulación o con instilación endovesical de glicosaminoglicanos como tratamiento principal de su cistopatía: muestra general o GG.

### **3.3. Grupos de estudio**

Se distinguieron tres grupos:

- Grupo A (GA): Pacientes tratados por síndrome de vejiga dolorosa o cistopatía intersticial mediante neuromodulación: n= 100.
- Grupo B (GB): Pacientes tratados por síndrome de vejiga dolorosa o cistopatía intersticial mediante instilación endovesical de ácido hialurónico: n= 68.
- Grupo C (GC): Pacientes tratados por síndrome de vejiga dolorosa o cistopatía intersticial mediante instilación endovesical de la combinación de condroitín sulfato más ácido hialurónico: n= 108.

En cada grupo se distinguen tres subgrupos de acuerdo a la eficacia del tratamiento:

- Subgrupos “a”: pacientes en los que el resultado del tratamiento se considera exitoso: el paciente está satisfecho con el tratamiento.
- Subgrupos “b”: pacientes en los que el resultado del tratamiento se considera parcialmente exitoso: el paciente ha mejorado con el tratamiento, pero no está satisfecho de forma completa.
- Subgrupos “c”: pacientes en los que el resultado del tratamiento se considera fracaso: el paciente no encuentra mejoría en absoluto con el tratamiento.

### 3.4. Variables estudiadas

3.4.1.-Edad del paciente.

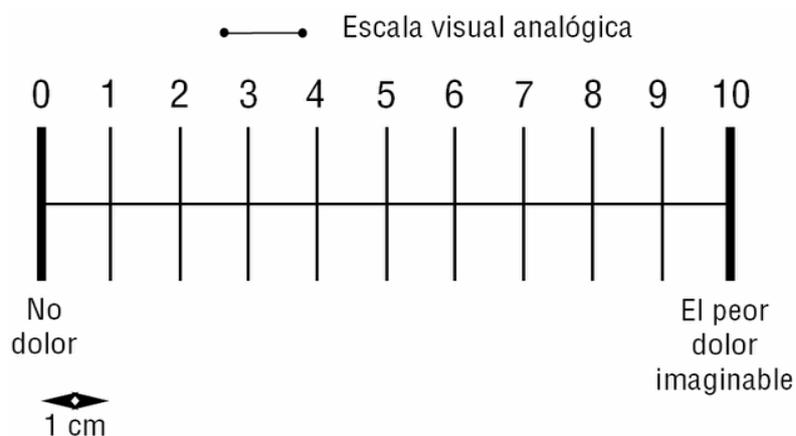
3.4.2.-Sexo.

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

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

3.4.4.-Tiempo de seguimiento (en meses).

3.4.5.-Escala visual analógica: la medición del dolor se realizó mediante la **escala visual analógica (EVA)(figura xxx) (218)**.



**Figura 19. Escala visual analógica.**

La EVA 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.
5. Anualmente sucesivamente.

#### 3.4.6.-Resultados de efectividad.

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 durante: expresar 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

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

### **3.5. Tamaño muestral**

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la respuesta al resultado del tratamiento de la vejiga dolorosa y en relación a las alternativas neuromodulación, instilación de ácido hialurónico endovesical, instilación de la combinación condroitín sulfato – ácido hialurónico endovesical, obteniendo un n mínimo por grupo de 65 (Ahnn and Anderson 1995).

### **4. Consentimientos informados**

Todas los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (219).

## **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.

## **6.Conflicto de intereses**

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.



## **IV. RESULTADOS**



## 1.Edad.

1.01.Edad en grupo General.

1.02.Edad en grupos GA, GB, GC

La edad media fue 55.41 años, SD 15.53, mediana 57, rango 24-89 (figura 20).

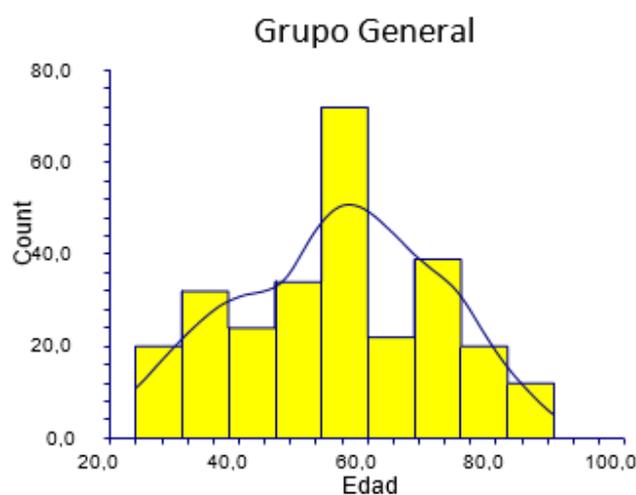


Figura 20. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 12 y las figuras 20 y 21 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencia de la edad en el Grupo General ( $p=0,320818$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GGa	57.05	14.18	58	27-79
GGb	55.96	14.35	55	29-89
GGc	56.53	17.47	60	24-82

Tabla 12. Edad en GA, GB, GC.

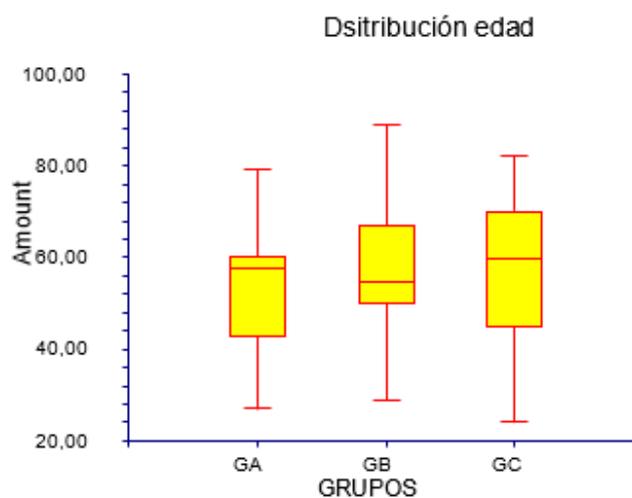


Figura 21. Distribución de la edad.

## 1.03.Edad en grupo GA.

## 1.03.1.Edad en grupos GAa, GAb y GAc

La edad media fue 54.64 años, SD 11.18, mediana 55, rango 36-79 (figura 22).

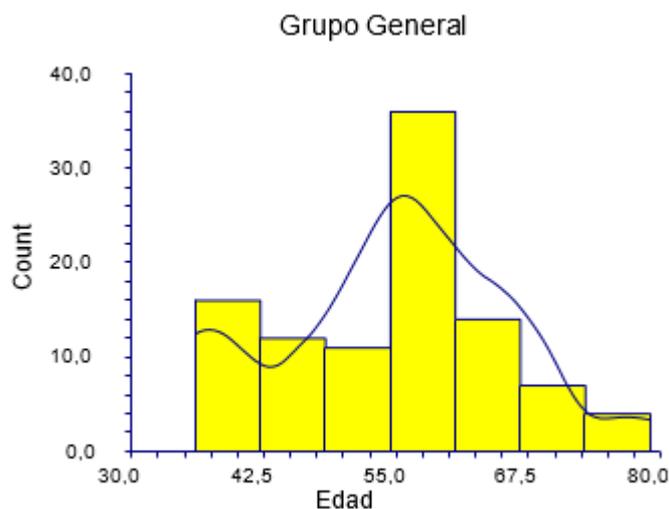


Figura 22. Distribución de la edad en la muestra general, grupo GA.

La tabla 13 y las figuras 23 y 24 muestran la edad en los grupos. La edad en GAa fue inferior ( $p=0,021961$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GAa	50.97	13.88	48	36-79
GAb	57.87	5.36	56	50-67
GAc	57.17	10.61	57	38-72

Tabla 13. Edad en GAa, GAb, GAc.

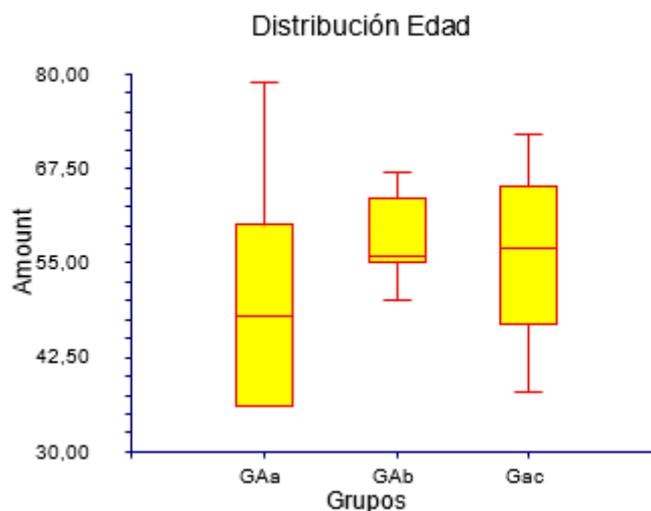


Figura 23. Distribución de la edad.

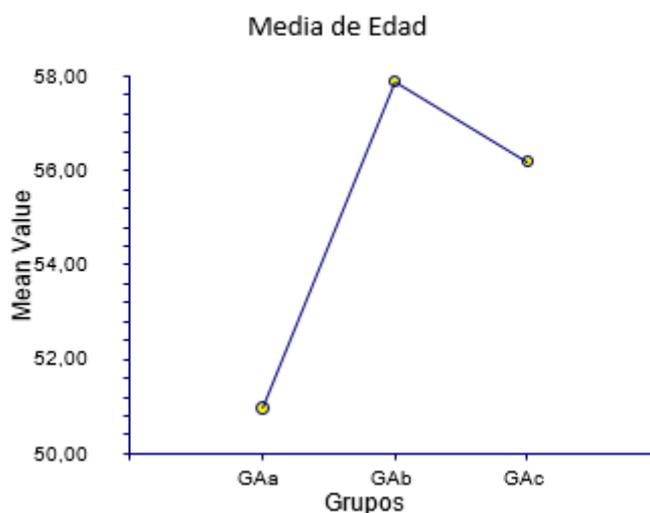


Figura 24. Media de la edad.

#### 1.04. Edad en grupo GB.

##### 1.04.1. Edad en grupos GBa, GBb, GBc

La edad media fue 54.23 años, SD 17.92, mediana 58, rango 24-78 (figura 25).

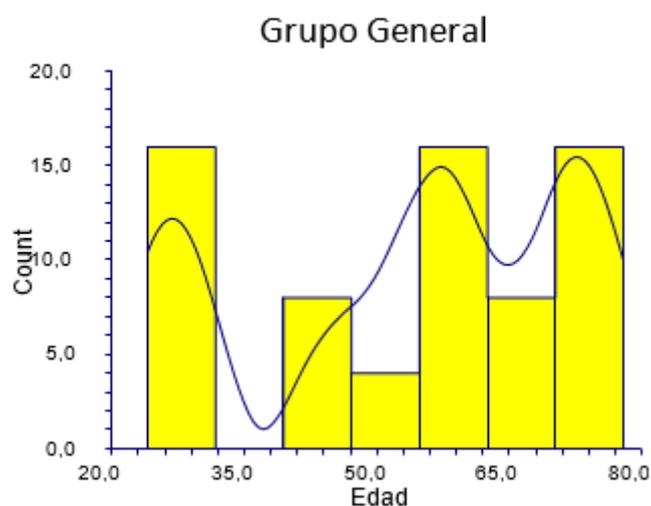


Figura 25. Distribución de la edad en la muestra general, grupo GB.

La tabla 14 y las figuras 26 y 27 muestran la edad en los grupos. En el grupo GB no hubo diferencia en la edad ( $p=0,773648$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GBa	57	18.80	64	27-73
GBb	52.75	15.88	55	29-72
GBc	53.66	18.71	58	24-78

Tabla 14. Edad en GBa, GBb, GBc.

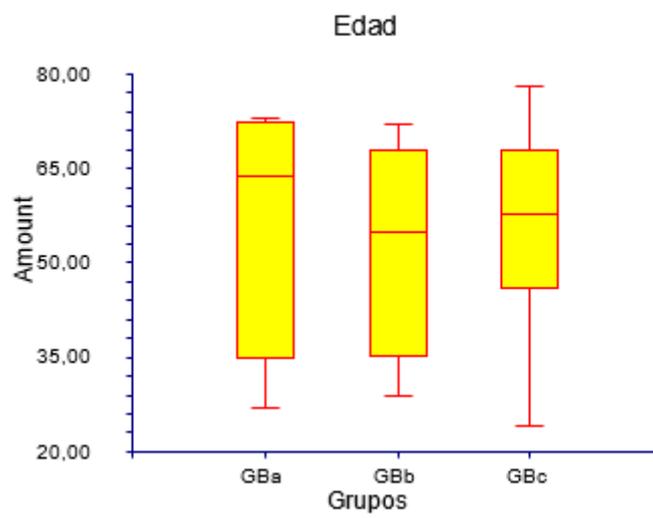


Figura 26. Distribución de la edad.

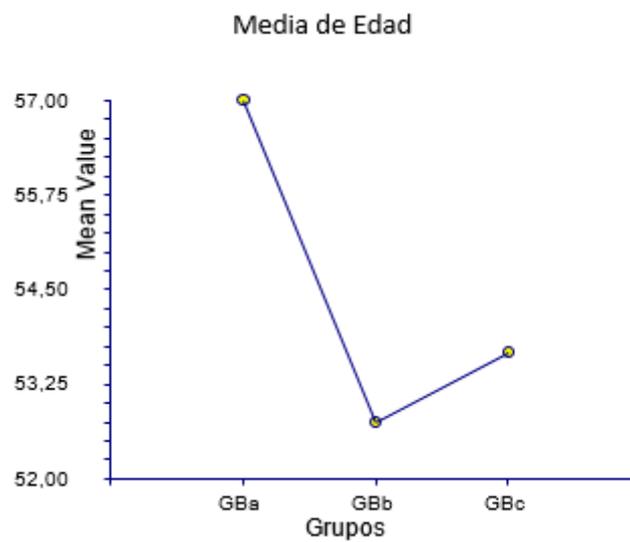


Figura 27. Media de la edad.

1.05.Edad en grupo GC.

1.05.1.Edad en grupos GCa, GCb, GCc

La edad media fue 56.89 años, SD 17.32, mediana 59, rango 24-89 (figura 28).

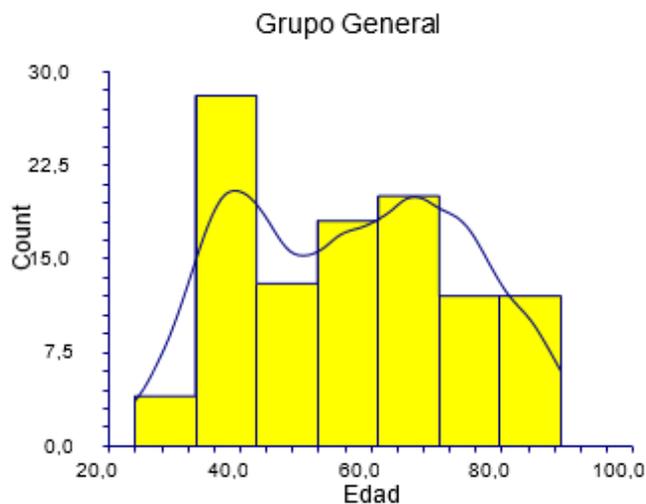


Figura 28. Distribución de la edad en la muestra general, grupo GC.

La tabla 15 y las figuras 29 y 30 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencia de la edad en GC (0,485643).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GCa	54.4	7.62	59	44-60
GCb	55.78	17.19	51.5	34-89
GCc	59.66	20.21	70	24-82

Tabla 15. Edad en GCa, GCb, GCc.

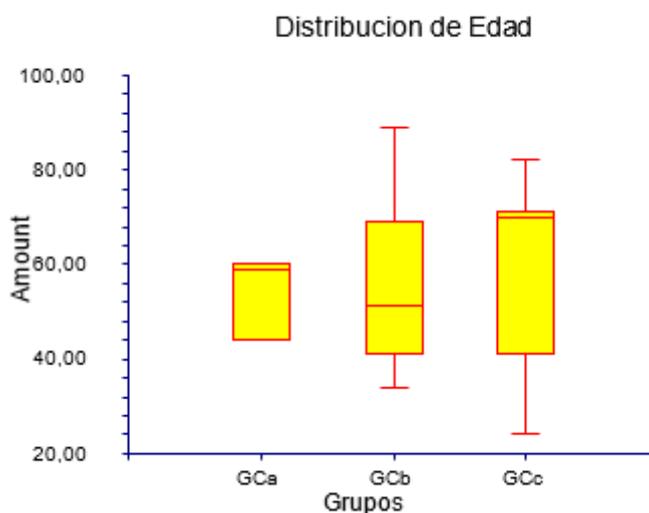


Figura 29. Distribución de la edad.

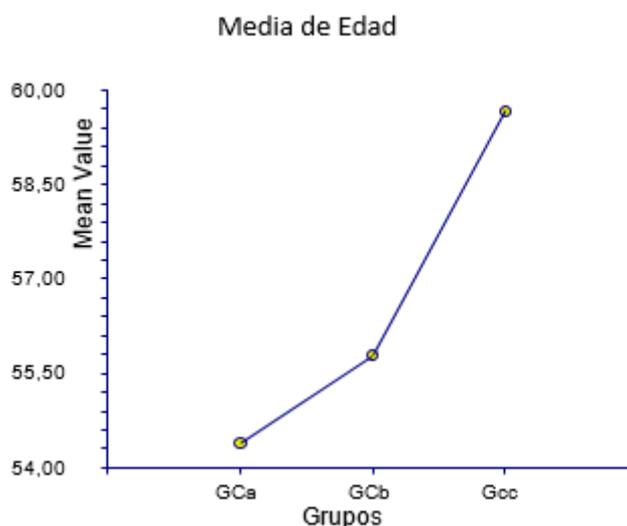


Figura 30. Media de la edad.

## 2. Sexo y resultados de efectividad

La tabla 16 muestra la distribución de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el **grupo general** con resultado éxito, parcial y fracaso.

Variables	Grupos			General
	GGa, pacientes con tratamiento éxito, n=72	GGb, pacientes con tratamiento parcial, n=104	Ggc, pacientes con tratamiento fracaso, n=100	
Sexo, Mujer=1	68	92	86	246
Sexo, Hombre= 2	4	12	14	30
Resultado no efectivo= 0	0	3	60	63
Resultado efectivo temporal=1	13	32	17	62
Resultado, control actual de síntomas=2	6	68	24	98
Resultado, curado=3	53	1	0	54

Tabla 16. Distribución de variables en grupo GG.

La tabla 17 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGa y GGb.

Variables	Grupos				p
	GGa, pacientes con tratamiento éxito, n=72		GGb, pacientes con tratamiento parcial, n=104		
	N	%	n	%	
Sexo, Mujer=1	68	94.44	92	88.46	0.1956
Sexo, Hombre= 2	4	5.55	12	11.53	0.1956
Resultado no efectivo= 0	0	0	3	2.88	0.2706
Resultado efectivo temporal=1	13	18.05	32	30.76	0.0783
Resultado, control actual de síntomas=2	6	0.83	68	65.38	0.0001
Resultado, curado=3	53	73.61	1	0.96	0.0001

Tabla 17. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGa y GGb.

La tabla 18 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGa y GGc.

Variables	Grupos				p
	GGa, pacientes con tratamiento éxito, n=72		GGc, pacientes con tratamiento fracaso, n=100		
	N	%	n	%	
Sexo, Mujer=1	68	94.44	86	86	0.0830
Sexo, Hombre= 2	4	5.55	14	14	0.0830
Resultado no efectivo= 0	0	0	60	60	0.0001
Resultado efectivo temporal=1	13	18.05	17	17	1.0000
Resultado, control actual de síntomas=2	6	0.83	24	24	0.0080
Resultado, curado=3	53	73.61	0	0	0.0001

Tabla 18. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGa y GGc.

La tabla 19 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGb y GGc.

Variables	Grupos				p
	GGb, pacientes con tratamiento parcial, n=104		GGc, pacientes con tratamiento fracaso, n=100		
	N	N	n	%	
Sexo, Mujer=1	92	88.46	86	86	0.6767
Sexo, Hombre= 2	12	11.53	14	14	0.6767
Resultado no efectivo= 0	3	2.88	60	60	0.0001
Resultado efectivo temporal=1	32	30.76	17	17	0.0228
Resultado, control actual de síntomas=2	68	65.38	24	24	0.0001
Resultado, curado=3	1	0.96	0	0	1.0000

Tabla 19. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGb y GGc.

La tabla 20 muestra la distribución de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo A, B y C con resultado éxito.

Variables	Grupos			General
	GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40	GBa, pacientes con tratamiento éxito, n=16	GCa, pacientes con tratamiento éxito, n=16	
Sexo, Mujer=1	38	12	14	64
Sexo, Hombre= 2	2	4	2	8
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	0
Resultado efectivo temporal=1	5	8	1	14
Resultado, control actual de síntomas=2	6	1	0	7
Resultado, curado=3	29	7	15	51

Tabla 20. Distribución de variables en grupo GAa, GBa, GCa.

La tabla 21 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GBa.

Variables	Grupos				P
	GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40		GBa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		
	N	%	N	%	
Sexo, Mujer=1	38	9.5	12	75	0.0494
Sexo, Hombre= 2	2	5	4	25	0.0494
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	0	1.0000
Resultado efectivo temporal=1	5	12.5	8	50	0.0051
Resultado, control actual de síntomas=2	6	15	1	6.25	0.6595
Resultado, curado=3	29	72.5	7	43.75	0.0642

Tabla 21. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GBa.

La tabla 22 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GCa.

Variables	Grupos				P
	GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40		GCa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		
	n	%	n	%	
Sexo, Mujer=1	38	9.5	14	88.88	0.5696
Sexo, Hombre= 2	2	5	2	11.11	0.5696
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	100	1.0000
Resultado efectivo temporal=1	5	12.5	1	0	0.6622
Resultado, control actual de síntomas=2	6	15	0	0	0.1676
Resultado, curado=3	29	72.5	15	0	0.1471

Tabla 22. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GCa.

La tabla 23 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GCa.

Variables	Grupos				P
	GBa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		GCa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		
	n	%	n		
Sexo, Mujer=1	12	75	14	88.88	0.6539
Sexo, Hombre= 2	4	25	2	11.11	0.6539
Resultado no efectivo=0	0	0	0	0	1.0000
Resultado efectivo temporal=1	8	50	1	6.25	0.0155
Resultado, control actual de síntomas=2	1	6.25	0	0	1.0000
Resultado, curado=3	7	43.75	15	93.75	0.0059

Tabla 23. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GCa.

La tabla 24 muestra la distribución de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo A con resultado éxito, parcial y fracaso.

Variables	Grupos			General
	GAA, pacientes con tratamiento éxito, n=40	GAB, pacientes con tratamiento parcial, n=32	GAC, pacientes con tratamiento fracaso, n=28	
Sexo, Mujer=1	38	28	22	88
Sexo, Hombre= 2	2	4	6	12
Resultado no efectivo= 0	0	0	15	15
Resultado efectivo temporal=1	5	20	9	34
Resultado, control actual de síntomas=2	6	7	4	17
Resultado, curado=3	29	5	0	34

Tabla 24. Distribución de variables en grupo GA.

La tabla 25 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GAb.

Variables	Grupos				P
	GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40		GAb, pacientes con tratamiento parcial, n=32		
	N	%	N	%	
Sexo, Mujer=1	38	95	28	87.5	0.3962
Sexo, Hombre= 2	2	5	4	12.5	0.3962
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	0	1.0000
Resultado efectivo temporal=1	5	12.5	20	62.5	0.0001
Resultado, control actual de síntomas=2	6	15	7	21.87	0.5433
Resultado, curado=3	29	72.5	5	1.56	0.0001

Tabla 25. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GAb.

La tabla 26 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GAc.

Variables	Grupos				P
	GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40		GAc, pacientes con tratamiento fracaso, n=28		
	N	%	n	%	
Sexo, Mujer=1	38	95	22	78.57	0.0570
Sexo, Hombre= 2	2	5	6	21.42	0.0570
Resultado no efectivo= 0	0	0	15	53.57	0.0001
Resultado efectivo temporal=1	5	12.5	9	3.21	0.0686
Resultado, control actual de síntomas=2	6	15	4	1.42	1.0000
Resultado, curado=3	29	72.5	0	0	0.0001

Tabla 26. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GAc.

La tabla 27 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAb y GAc.

Variables	Grupos				P
	GAb, pacientes con tratamiento parcial, n=32		GAc, pacientes con tratamiento fracaso, n=28		
	N	%	n	%	
Sexo, Mujer=1	28	87.5	22	78.57	0.4914
Sexo, Hombre= 2	4	12.5	6	21.42	0.4914
Resultado no efectivo= 0	0	0	15	53.57	0.0001
Resultado efectivo temporal=1	20	62.5	9	3.21	0.0227
Resultado, control actual de síntomas=2	7	21.87	4	1.42	0.5187
Resultado, curado=3	5	1.56	0	0	0.0549

Tabla 27. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAb y GAc.

La tabla 28 muestra la distribución de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo B con resultado éxito, parcial y fracaso.

Variables	Grupos			General
	GBa, pacientes con tratamiento éxito, n=16	GBb, pacientes con tratamiento parcial, n=16	GBc, pacientes con tratamiento fracaso, n=36	
Sexo, Mujer=1	12	15	32	59
Sexo, Hombre= 2	4	1	4	9
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	0
Resultado efectivo temporal=1	8	8	9	25
Resultado, control actual de síntomas=2	1	4	20	25
Resultado, curado=3	7	4	0	11

Tabla 28. Distribución de variables en grupo GB.

La tabla 29 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GBb.

Variables	Grupos				p
	GBa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		GBb, pacientes con tratamiento parcial, n=16		
	N	%	N	%	
Sexo, Mujer=1	12	75	15	93.75	0.3326
Sexo, Hombre= 2	4	25	1	6.25	0.3326
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	0	1.0000
Resultado efectivo temporal=1	8	50	8	50	1.0000
Resultado, control actual de síntomas=2	1	6.25	4	25	0.3326
Resultado, curado=3	7	43.75	4	25	0.4578

Tabla 29. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GBb.

La tabla 30 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GBc.

Variables	Grupos				p
	GBa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		GBc, pacientes con tratamiento fracaso, n=36		
	N	%	N	%	
Sexo, Mujer=1	12	75	32	88.88	0.2314
Sexo, Hombre= 2	4	25	4	11.11	0.2314
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	0	1.0000
Resultado efectivo temporal=1	8	50	9	25	0.1106
Resultado, control actual de síntomas=2	1	6.25	20	55.55	0.0007
Resultado, curado=3	7	43.75	0	0	0.0001

Tabla 30. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GBc.

La tabla 31 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBb y GBc.

Variables	Grupos				P
	GBb, pacientes con tratamiento parcial, n=16		GBc, pacientes con tratamiento fracaso, n=36		
	N	%	N	%	
Sexo, Mujer=1	15	93.75	32	88.88	1.0000
Sexo, Hombre= 2	1	6.25	4	11.11	1.0000
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	0	1.0000
Resultado efectivo temporal=1	8	50	9	25	0.1106
Resultado, control actual de síntomas=2	4	25	20	55.55	0.0695
Resultado, curado=3	4	25	0	0	0.0067

Tabla 31. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBb y GBc.

La tabla 32 muestra la distribución de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo C con resultado éxito, parcial y fracaso.

Variables	Grupos			General
	GCa, pacientes con tratamiento éxito, n=16	GCb, pacientes con tratamiento parcial, n=56	GCc, pacientes con tratamiento fracaso, n=36	
			32	
Sexo, Mujer=1	14	48		94
			4	
Sexo, Hombre= 2	2	8		14
Resultado no efectivo= 0	0	0	36	36
Resultado efectivo temporal=1	1	0	0	1
Resultado, control actual de síntomas=2	0	50	0	50
Resultado, curado=3	15	6	0	21

Tabla 32. Distribución de variables en grupo GC.

La tabla 33 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGa y GGb.

Variables	Grupos				p
	GCa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		GCb, pacientes con tratamiento parcial, n=56		
	N	%	N	%	
				85.71	
Sexo, Mujer=1	14	87.65	48		1.0000
				14.28	
Sexo, Hombre= 2	2	12.5	8		1.0000
Resultado no efectivo= 0	0	0	0	0	1.0000
Resultado efectivo temporal=1	1	6.25	0	0	0.2222
Resultado, control actual de síntomas=2	0	0	50	89.28	0.0001
Resultado, curado=3	15	93.75	6	10.71	0.0001

Tabla 33. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GCa y GCb.

La tabla 34 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GCa y GCc.

Variables	Grupos				p
	GCa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		GCc, pacientes con tratamiento parcial, n=36		
	n	%	N	%	
Sexo, Mujer=1	14	87.65	32	88.88	1.0000
Sexo, Hombre= 2	2	12.5	4	11.11	1.0000
Resultado no efectivo= 0	0	0	36	100	0.0001
Resultado efectivo temporal=1	1	6.25	0	0	0.3077
Resultado, control actual de síntomas=2	0	0	0	0	1.0000
Resultado, curado=3	15	93.75	0	0	0.0001

Tabla 34. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GCa y GCc.

La tabla 35 muestra la comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GCb y GCc.

Variables	Grupos				p
	GCb, pacientes con tratamiento parcial, n=56		GCc, pacientes con tratamiento parcial, n=36		
	n	%	n	%	
Sexo, Mujer=1	48	85.71	32	88.88	0.7590
Sexo, Hombre= 2	8	14.28	4	11.11	0.7590
Resultado no efectivo= 0	0	0	36	100	0.0001
Resultado efectivo temporal=1	0	0	0	0	1.0000
Resultado, control actual de síntomas=2	50	89.28	0	0	0.0001
Resultado, curado=3	6	10.71	0	0	0.0779

Tabla 35. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GCb y GCc.

### 3.IMC.

#### 3.01.IMC en grupo GG.

#### 3.02.IMC en grupos GGa, GGb, GGc

El IMC media fue 25.80, SD 5.51, mediana 27.68, rango 25-34,60 (figura 31).

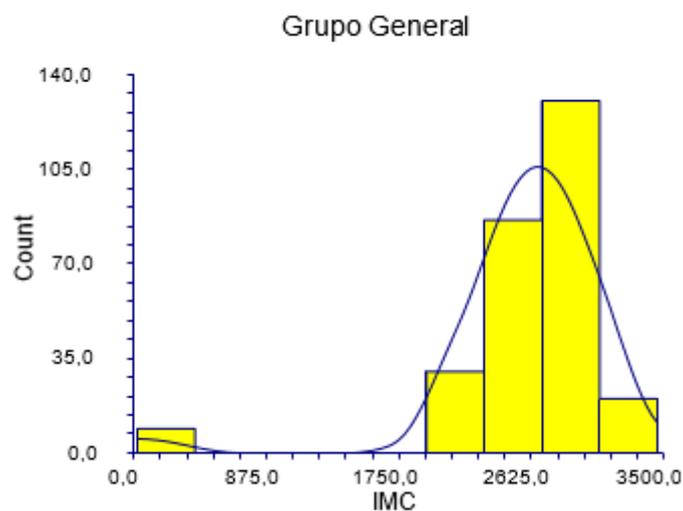


Figura 31. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 36 y las figuras 32 y 33 muestran el IMC en los grupos. El IMC en GGa fue inferior ( $p=0,009165$ ).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GGa	24.34	6.30	24.22	25-29.74
GGb	26.91	3.09	28.28	21.11-32.05
GGc	25.70	6.58	27.68	25-34.60

Tabla 36. IMC en GGa, GGb, GGc.

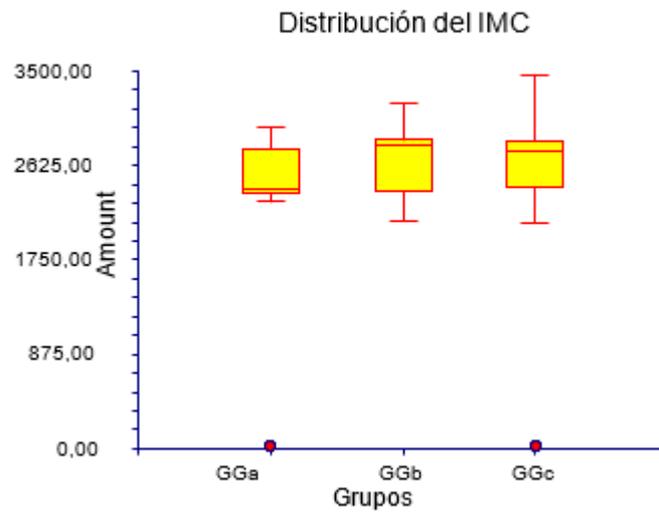


Figura 32. Distribución del IMC.

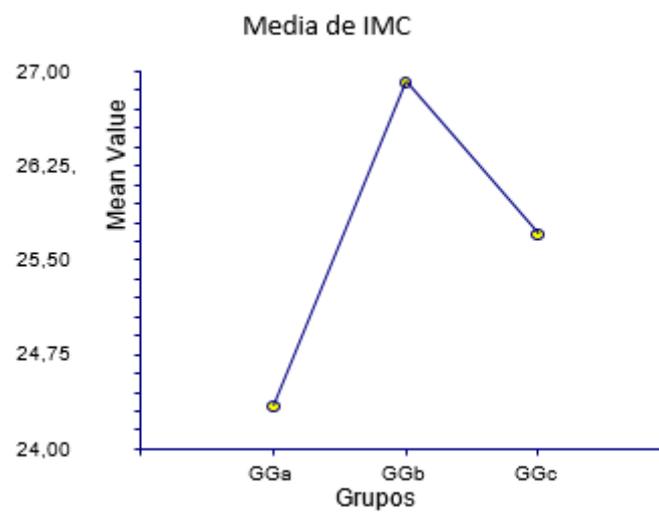


Figura 33. Media del IMC.

### 3.03. IMC en grupo GA.

#### 3.03.1. IMC en grupos GAa, GAb, GAc

El IMC media fue 25.24, SD 6.37, mediana 27.68, rango 25-32.05 (figura 34).

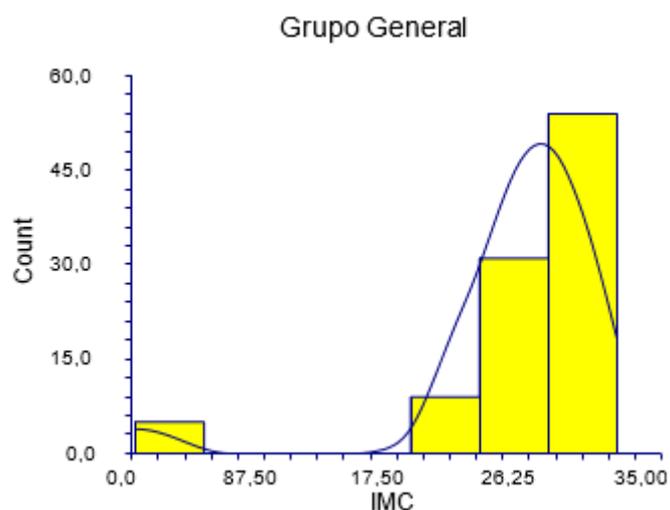


Figura 34. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 37 y las figuras 35 y 36 muestran el IMC en los grupos. El IMC en GAc fue inferior ( $p=0,001519$ ).

Grupo	Media IMC	Sd	Mediana	Rango
GAa	25.53	2.66	24.01	22.86-29.74
GAb	27.70	2.91	28.42	21.11-32.05
GAc	21.87	1.06	27.68	25-28.62

Tabla 37. IMC en GAa, GAb, GAc.

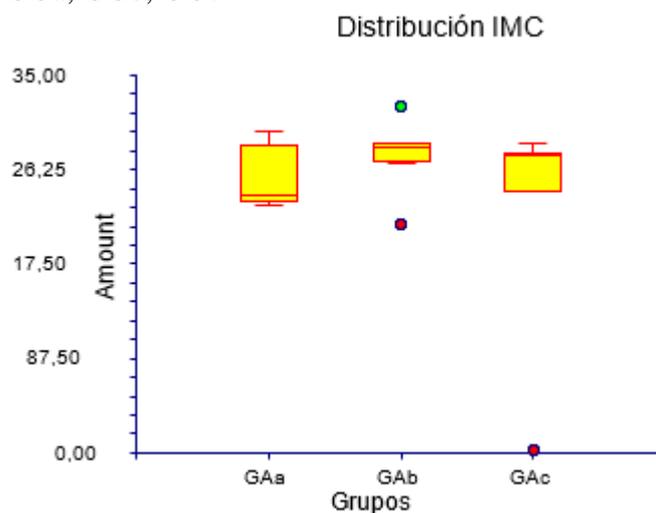


Figura 35. Distribución del IMC.

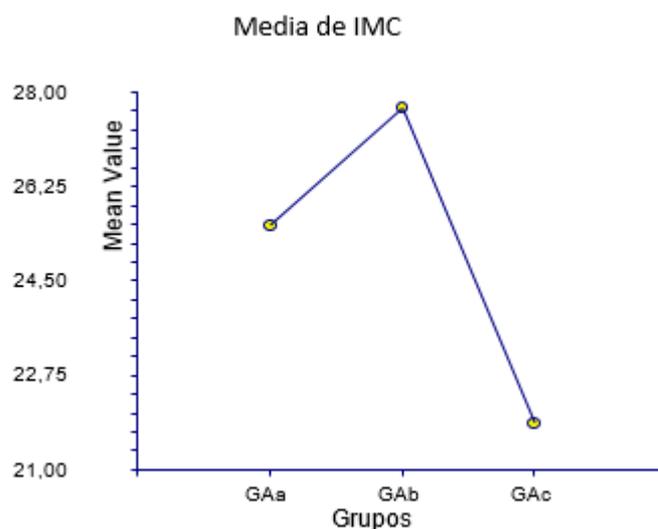


Figura 36. Media del IMC.

### 3.04. IMC en grupo GB.

#### 3.04.1. IMC en grupos GBa, GBb, GBc

El IMC media fue 26.84, SD 3.05, mediana 27.68, rango 20.96-34.60 (figura 37).

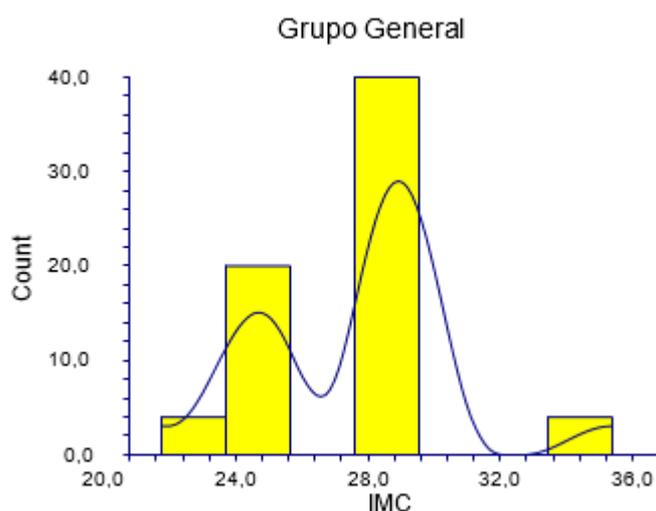


Figura 37. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 38 y las figuras 38 y 39 muestran el IMC en los grupos. El IMC en GB, no hubo diferencia ( $p=0,246770$ ).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GBa	25.72	2.02	25.74	23.73-27.68
GBb	27.18	2	28.13	23.88-28.58
GBc	27.19	3.69	28.26	20.96-34.60

Tabla 38. IMC en GBa, GBb, GBc.

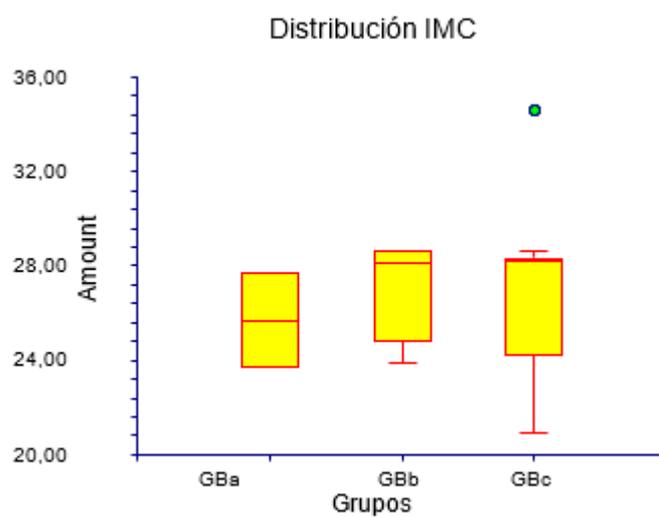


Figura 38. Distribución del IMC.

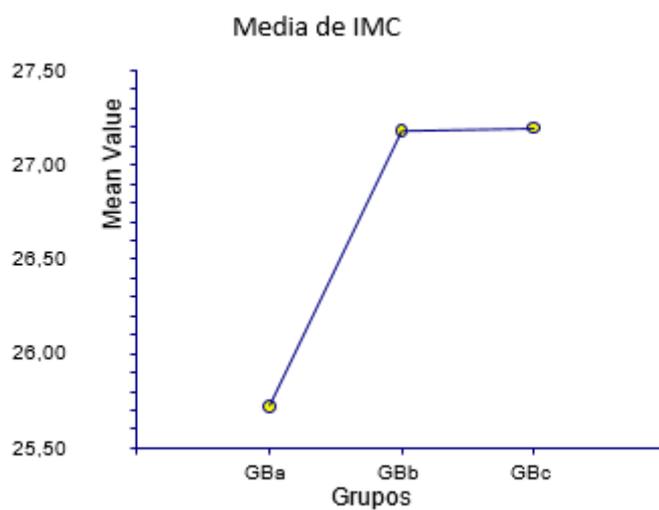


Figura 39. Media del IMC.

### 3.05. IMC en grupo GC.

#### 3.05.1. IMC en grupos GCa, GCb, GCc

El IMC media fue 25.66, SD 5.82, mediana 26.78, rango 25-32.05 (figura 40).

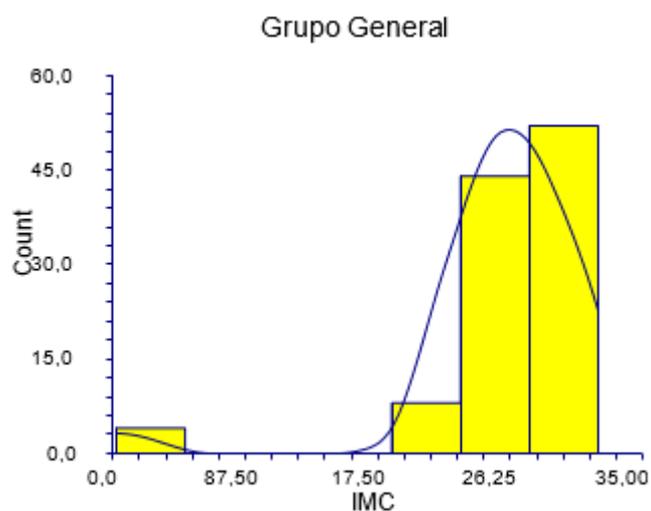


Figura 40. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 39 y las figuras 41 y 42 muestran el IMC en los grupos. El IMC en GCa fue inferior ( $p=0,000052$ ).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GCa	19.96	1.17	25.96	25-27.68
GCb	26.38	3.37	26.40	21.11-31.08
GCc	27.08	2.89	28.30	23.73-32.05

Tabla 39. IMC en GCa, GCb, GCc.

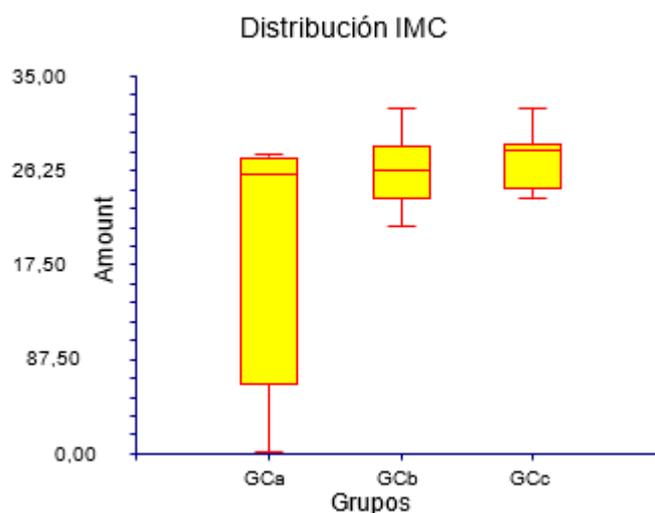


Figura 41. Distribución del IMC.

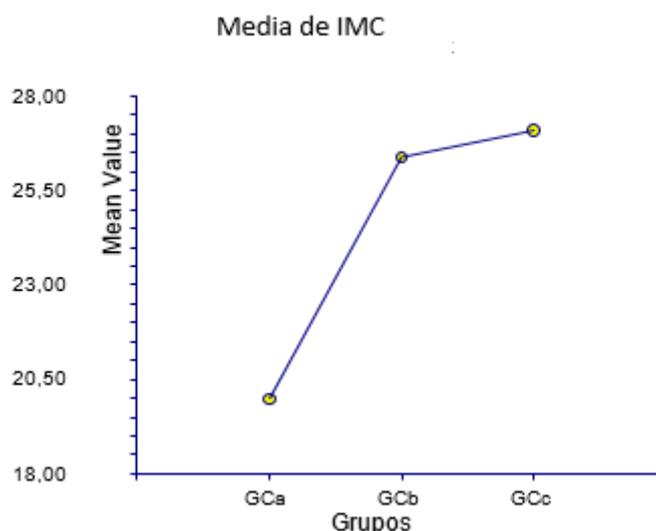


Figura 42. Media del IMC.

#### 4. TIEMPO DE SEGUIMIENTO

##### 4.01. TIEMPO en grupo GG

##### 4.02. TIEMPO en grupos GGA, GGB GGC

El tiempo media fue 71.75 meses, SD 46.26 , mediana 58, rango 12-189 (figura 43).

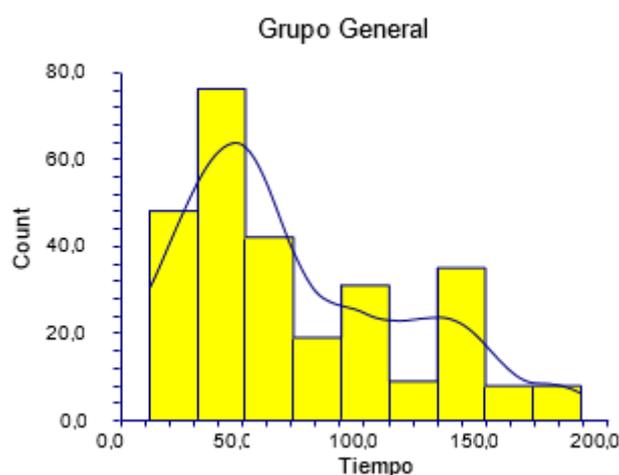


Figura 43. Distribución del tiempo en la muestra general.

La tabla 40 y las figuras 44 y 45 muestran el tiempo en los grupos. El tiempo en GGc fue inferior ( $p=0,005251$ ).

Grupo	Tiempo media	Sd	Mediana	Rango
GGa	81.13	42.12	81.5	12-168
GGb	76.46	51.84	50.5	12.189
GGc	60.11	40.64	48	12-136

Tabla 40. Tiempo en GGa,GGb,GGc.

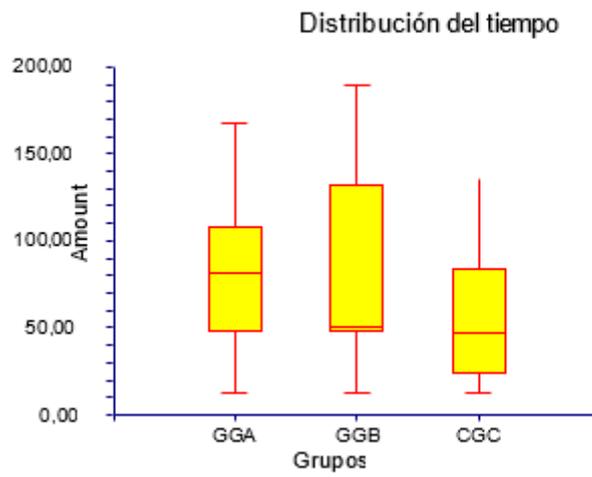


Figura 44. Distribución del tiempo.

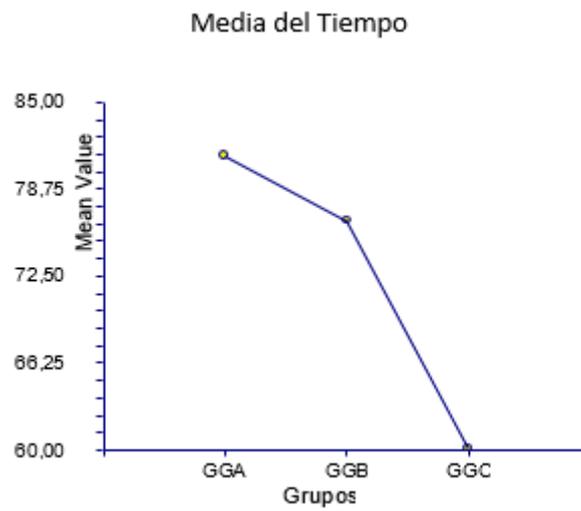


Figura 45. Media del tiempo.

## 4.03. TIEMPO en grupo GGa.

## 4.03.1. TIEMPO en grupos GAa, GBa, GCa

El tiempo media fue 81.13 meses, SD 42.12, mediana 81.5, rango 12-168 (figura 46).

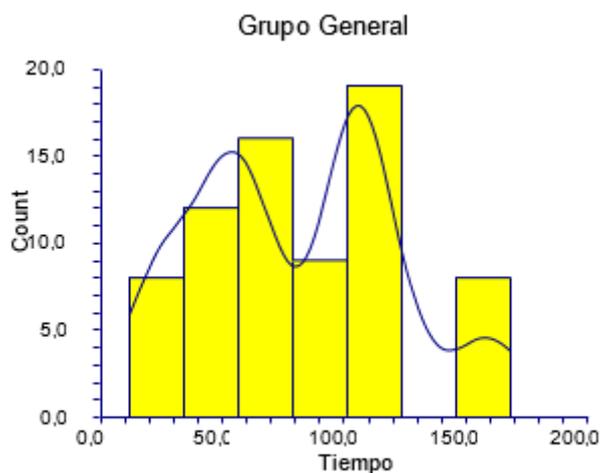


Figura 46. Distribución del tiempo en la muestra general.

La tabla 41 y las figuras 47 y 48 muestran el tiempo en los grupos. El tiempo en GBa fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Tiempo media	Sd	Mediana	Rango
GAa	104	34.54	104	58-168
GBa	36	17.52	36	12-60
GCa	69	35.46	72	24-168

Tabla 41. Tiempo en GAa, GBa, GCa.

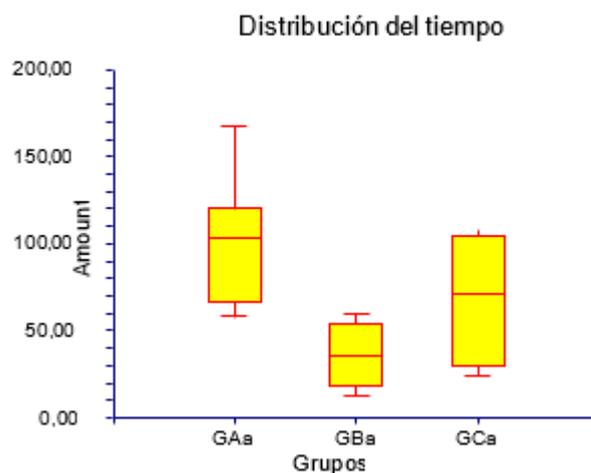


Figura 47. Distribución del tiempo.

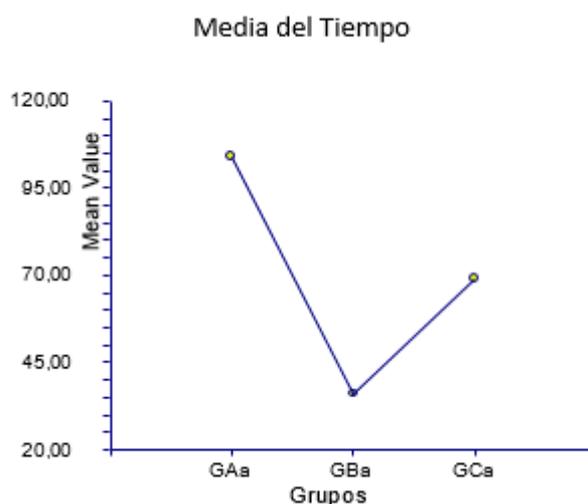


Figura 48. Media del tiempo.

#### 4.04. TIEMPO en grupo GA.

##### 4.04.1. TIEMPO en grupos GAa, GAb, GAc

El tiempo media fue 108 meses, SD 41.57, mediana 112, rango 53-189 (figura 49).

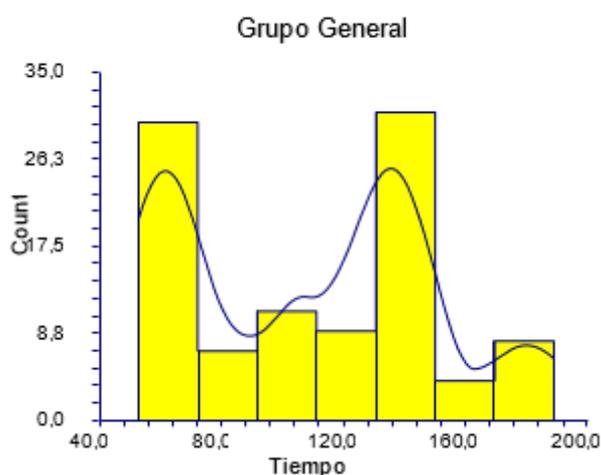


Figura 49. Distribución del tiempo en la muestra general.

La tabla 42 y las figuras 50 y 51 muestran el tiempo en los grupos. El tiempo en GAa fue inferior ( $p=0,126458$ ).

Grupo	Tiempo media	Sd	Mediana	Rango
GAa	104.05	34.54	104	58-168
GAb	121	50.23	135.5	53-189
GAc	101.53	38.10	53-136	

Tabla 42. Tiempo en GAa, GAb, GAc.

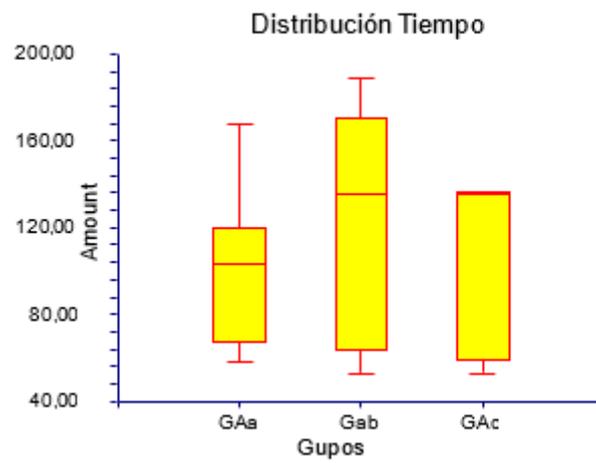


Figura 50. Distribución del tiempo.

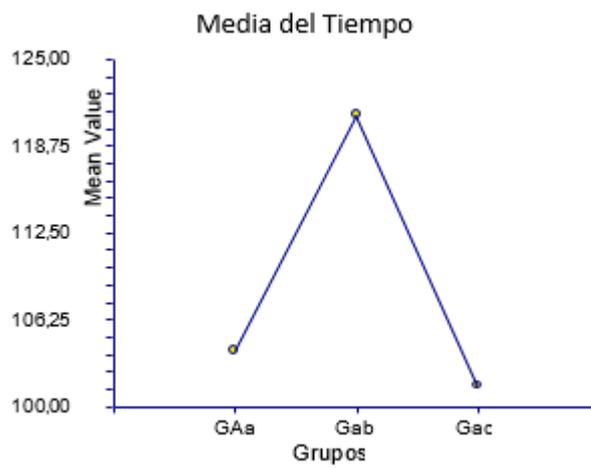


Figura 51. Media del tiempo.

## 4.05. TIEMPO en grupo GB.

## 4.05.1. TIEMPO en grupos GBa, GBb, GBc

El tiempo media fue 31.05 meses, SD 15.54, mediana 36, rango 12-60 (figura 52).

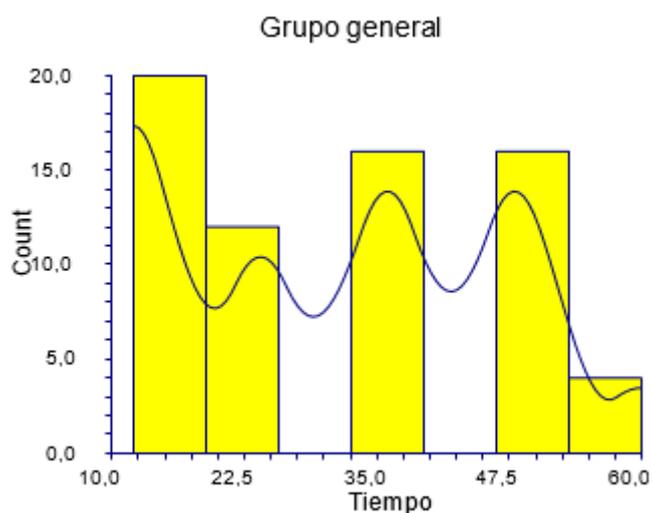


Figura 52. Distribución del tiempo en la muestra general.

La tabla 43 y las figuras 53 y 54 muestran el tiempo en los grupos. El tiempo en GBc fue inferior ( $p=0,044818$ ).

Grupo	Tiempo media	Sd	Mediana	Rango
GBa	36	17.52	36	12-60
GBb	37	15.17	42	12.5-48
GBc	26.66	13.79	27	11-46

Tabla 43. Tiempo en GBa, GBb, GBc.

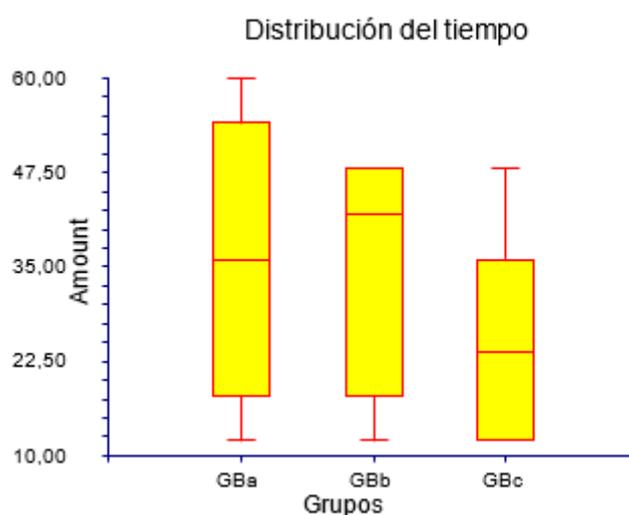


Figura 53. Distribución del tiempo.

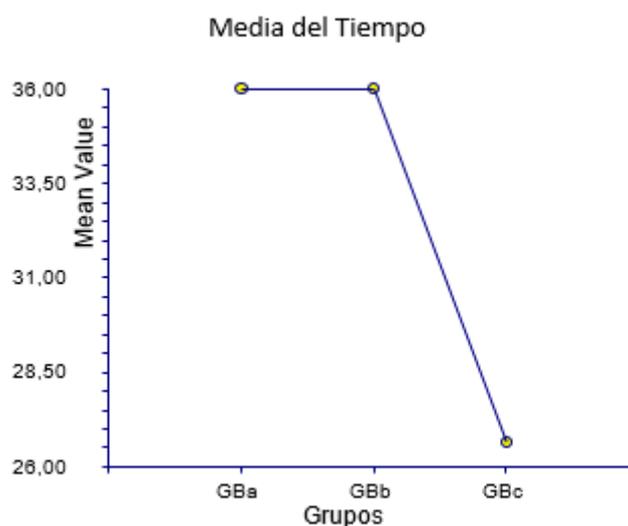


Figura 54. Media del tiempo.

#### 4.06. TIEMPO en grupo GC.

##### 4.06.1. TIEMPO en grupos GCa, GCb, GCc

El tiempo media fue 63.11 meses, SD 36.62, mediana 48, rango 12-168 (figura 55).

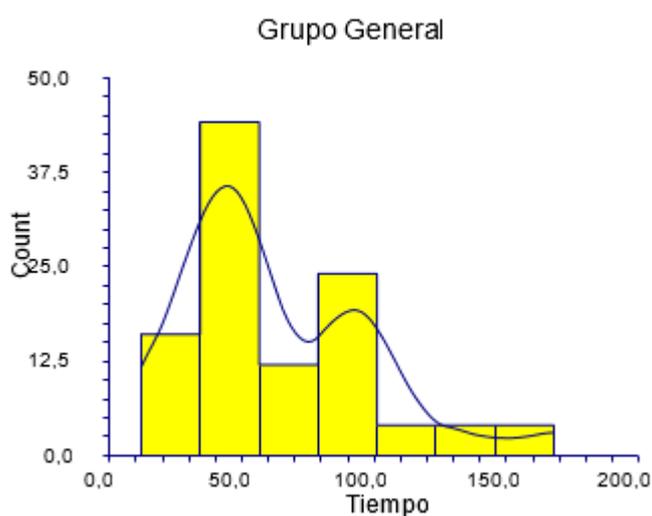


Figura 55. Distribución del tiempo en la muestra general.

La tabla 44 y las figuras 56 y 57 muestran el tiempo en los grupos. El tiempo en GC, no hubo diferencia ( $p=0,777915$ ).

Grupo	Tiempo media	Sd	Mediana	Rango
GCa	69	35.46	72	24-108
GCb	62.57	41.48	48	12.8-168
GCc	61.33	28.93	60	12.4-96

Tabla 44. Tiempo en GCa, GCb, GCc.

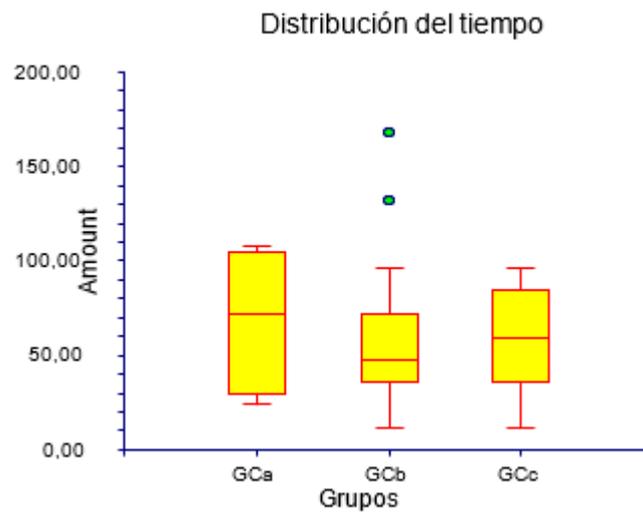


Figura 56. Distribución del tiempo.

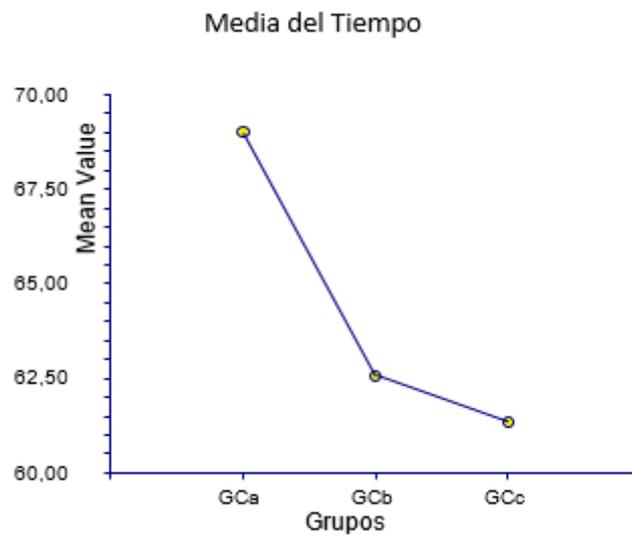


Figura 57. Media del tiempo.

## 5. ESCALA VISUAL ANALÓGICA

No hubo diferencia en los valores registrados en la escala visual analógica entre los grupos en el momento de indicar el tratamiento ( $p=0.6512$ ).

5.01. Escala visual analógica 1er mes del tratamiento.

5.01.1. Escala visual analógica en grupo GG.

5.01.2. Escala visual analógica en grupos GGa, GGb, GGc

La media de la escala visual analógica fue 6.85, SD 0.91, mediana 7, rango 5-9 (figura 58).

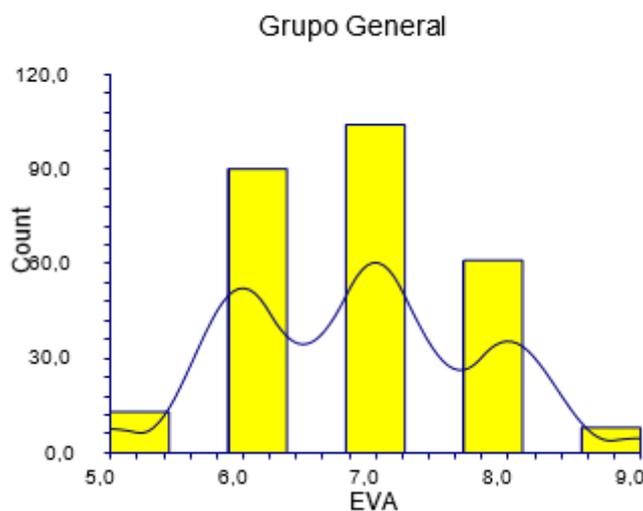


Figura 58. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 45 y las figuras 59 y 60 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GGa fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GGa	6.26	0.82	6	5-8
GGb	6.80	0.68	7	6-8
GGc	7.34	0.92	7.1	7-9

Tabla 45. Escala visual analógica en GGa, GGb, GGc.

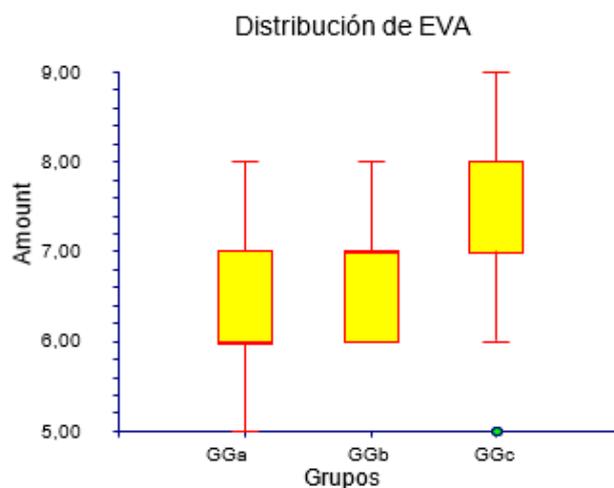


Figura 59. Distribución de escala visual analógica.

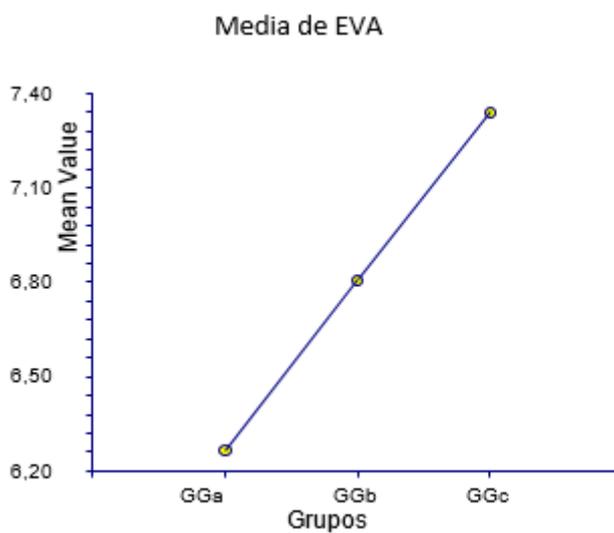


Figura 60. Media de escala visual analógica.

### 5.01.3 Escala visual analógica 1er mes de tratamiento en grupo Ga.

#### 5.01.3.1. Escala visual analógica en grupos GAa, GBa, GCa

La media de la escala visual analógica fue 6.26, SD 0.82 , mediana 6 , rango 5-8 (figura 61)

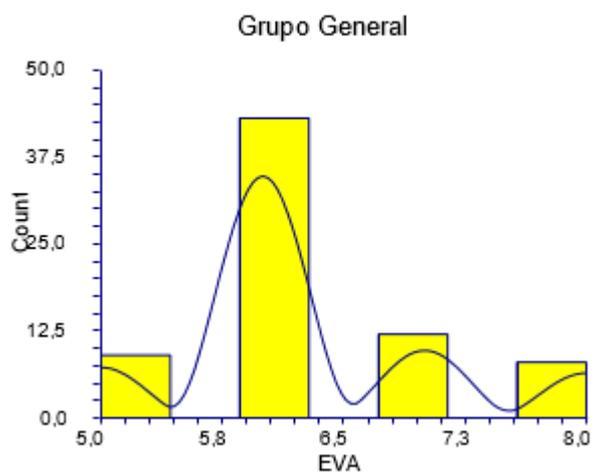


Figura 61. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 46 y las figuras 62 y 63 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GAa fue inferior ( $p=0,001833$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GAa	5.97	0.47	6	6-57
GBa	6.5	0.89	6	6-8
GCa	6.75	1.12	7	5-8

Tabla 46. Escala visual analógica en GAa, GBa, GCa.

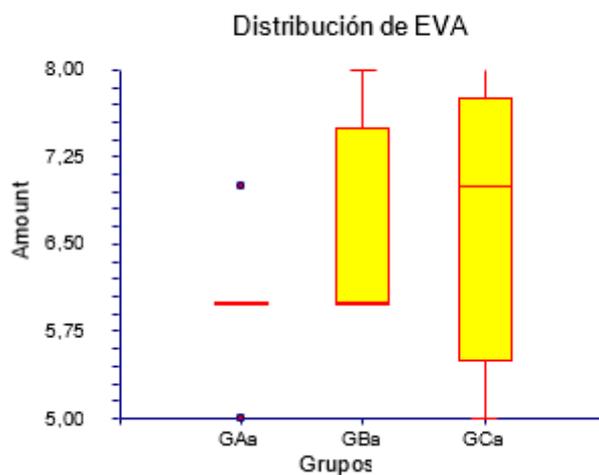


Figura 62. Distribución de escala visual analógica.

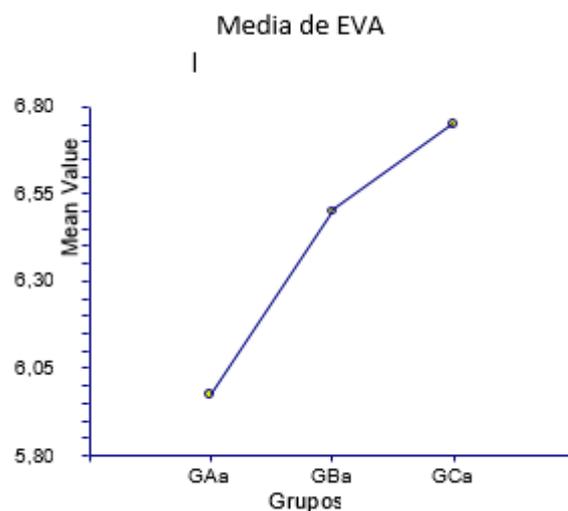


Figura 63. Media de escala visual analógica.

## 5.02. Escala visual analógica 3er mes de tratamiento.

### 5.02.1. Escala visual analógica en grupo GG.

### 5.02.2 Escala visual analógica en grupos GGa, GGb, GGc

La media de la Escala visual analógica fue 6.27, SD 0.99, mediana 6, rango 4-9 (figura 64).

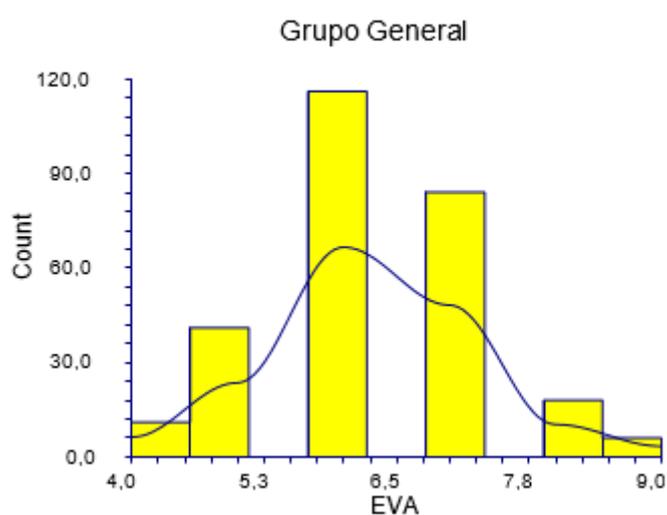


Figura 64. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 47 y la figura 65 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GGa fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GGa	5.40	0.88	5	4-7
GGb	6.19	0.62	6	4-7
GGc	6.98	0.86	7	5-9

Tabla 47. Escala visual analógica en GGa, GGb, GGc.

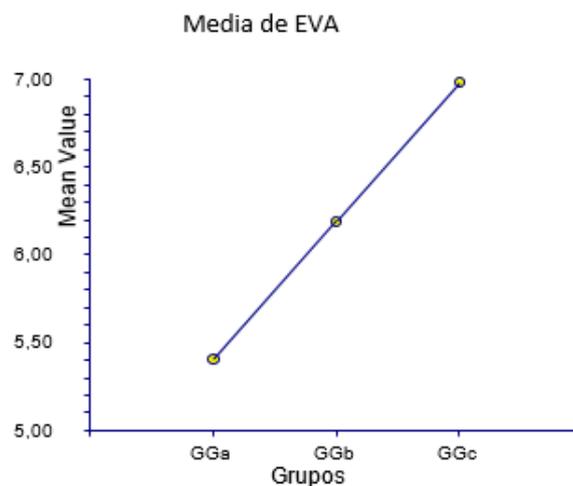


Figura 65. Media de escala visual analógica.

5.02.3. Escala visual analógica 3er mes de tratamiento en grupo GGa.

5.02.3.1. Escala visual analógica en grupos GAa, GBa, GCa

La media de la Escala visual analógica fue 5.40, SD 0.88 , mediana 5, rango 4-7 (figura 66).

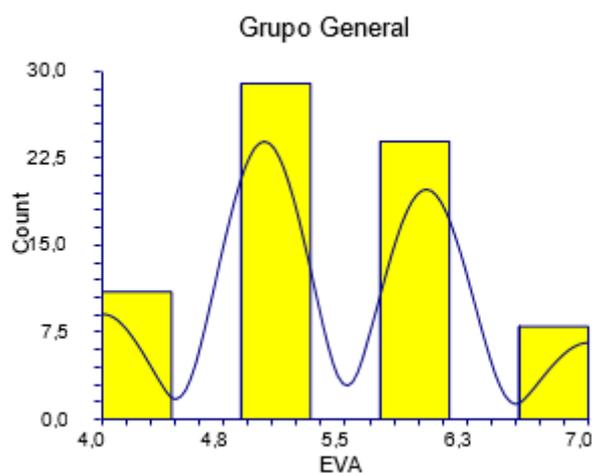


Figura 66. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 48 y las figuras 67 y 68 muestran la escala visual analógica en los grupos. No hubo diferencia de La escala visual analógica en los grupos exitos ( $p=0,116312$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GAa	5.22	0.86	5.5	4-6
GBa	5.5	0.89	5	5-7
GCa	5.75	0.85	5.5	5-7

Tabla 48. Escala visual analógica en GAa, GBa, GCa.

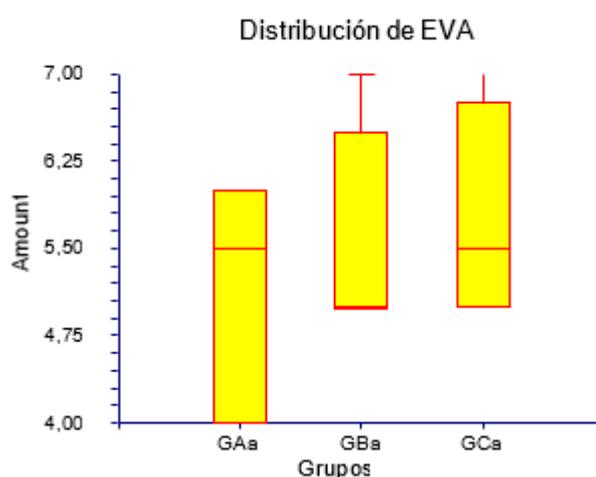


Figura 67. Distribución de EVA

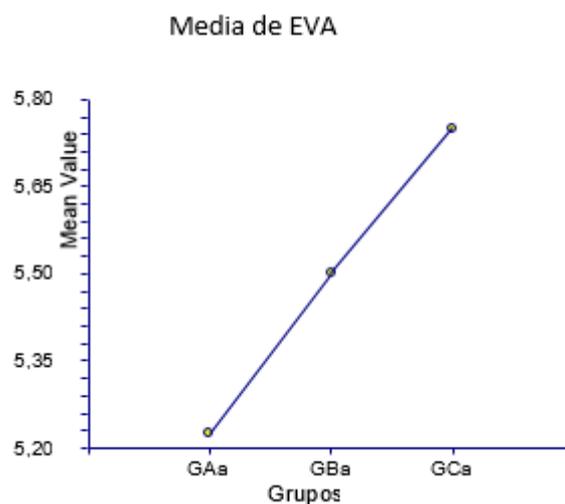


Figura 68. Media de escala visual analógica.

5.02.4. Escala visual analógica 6to mes de tratamiento en grupo GG.

5.02.4.1 Escala visual analógica en grupos GGA, GGB, GGC

La media de la escala visual analógica fue 5.46, SD 1.39, mediana 5, rango 4-9 (figura 69).

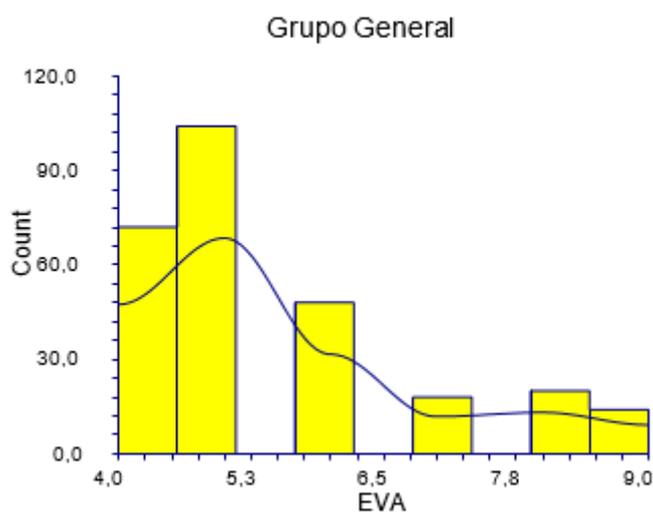


Figura 69. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 49 y la figura 70 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GG fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GGa	4.2	1.7	4	4-4.2
GGb	5.3	0.90	5	5.2-5.6
GGc	7	1.11	7	6-9

Tabla 49. Escala visual analógica en GGa, GGb, GGc.

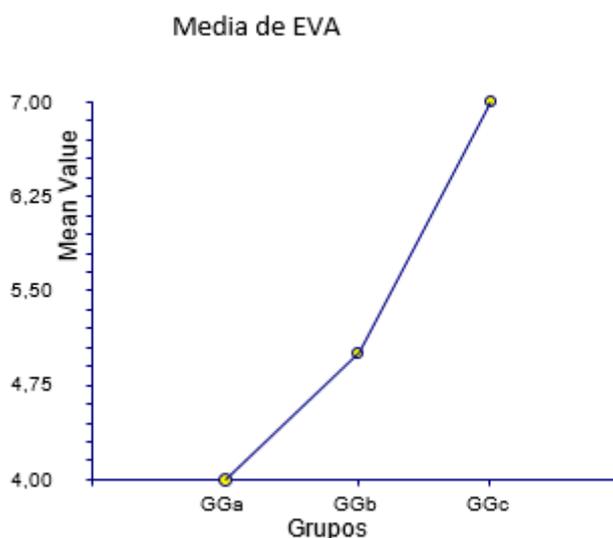


Figura 70. Media de escala visual analógica.

A los 6 meses del control anterior en todos los grupos de éxito se encontró un promedio de 4 con SD 0.002, Mediana 4, Rango 3.9-4.1. Por lo que no hubo diferencia entre grupos.

La figura 71 muestra el promedio en la escala EVA en controles anuales de seguimiento en los éxitos. No hubo diferencias en los resultados a través de todo el periodo de seguimiento ( $p=0.2819$ ).

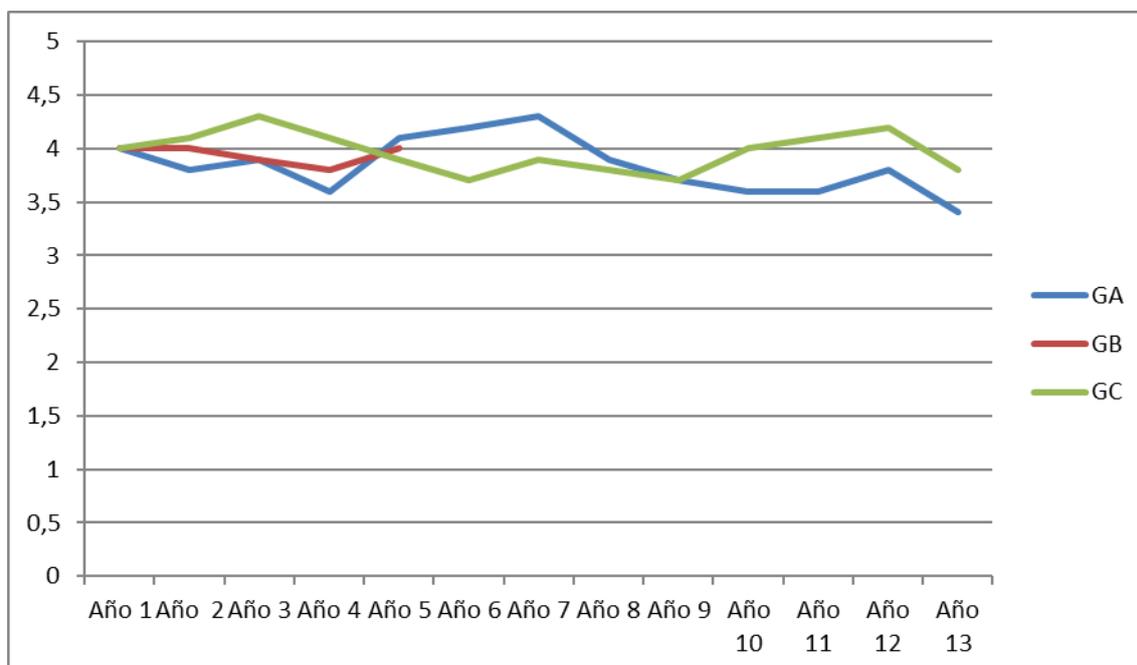


Figura 71. Valor promedio en la escala EVA en controles anuales de seguimiento en los éxitos.

## 5.03..Escala visual analógica 1er mes.

## 5.03.1 Escala visual analógica en grupo GA.

## 5.03.2. Escala visual analógica en grupos GAa, GAb, GAc

La media de la escala visual analógica fue 6.61, SD 0.91, mediana 6, rango 5-8 (figura 72).

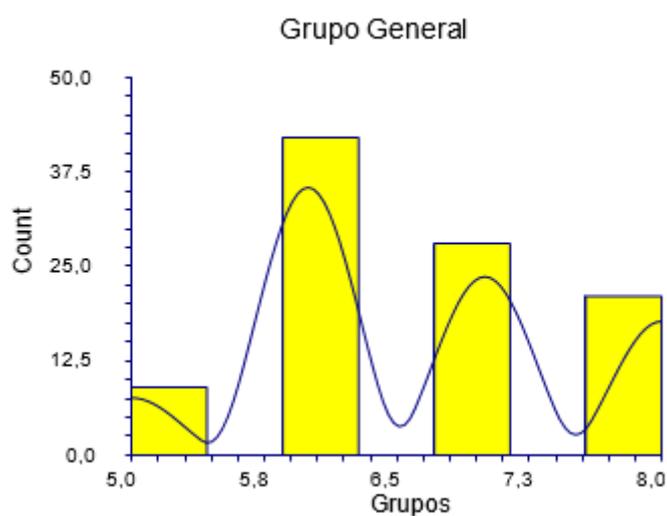


Figura 72. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 50 y las figuras 73 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GAa fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GAa	5.97	0.47	6.1	5.2-7
GAAb	7	0.71	7	6-8
GAc	7.07	1.08	7.2	5-8

Tabla 50. Escala visual analógica en GAa, GAb, GAc.

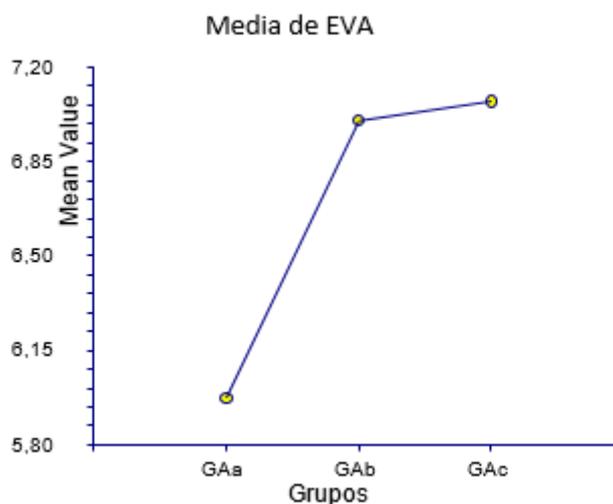


Figura 73. Media de escala visual analógica.

### 5.03.3 Escala visual analógica 3er mes de tratamiento en grupo GA.

#### 5.03.3.1 Escala visual analógica en grupos GAa, GAb, GAc

La media de la escala visual analógica fue 6.19, SD 1.25, mediana 6, rango 4-9 (figura 74).

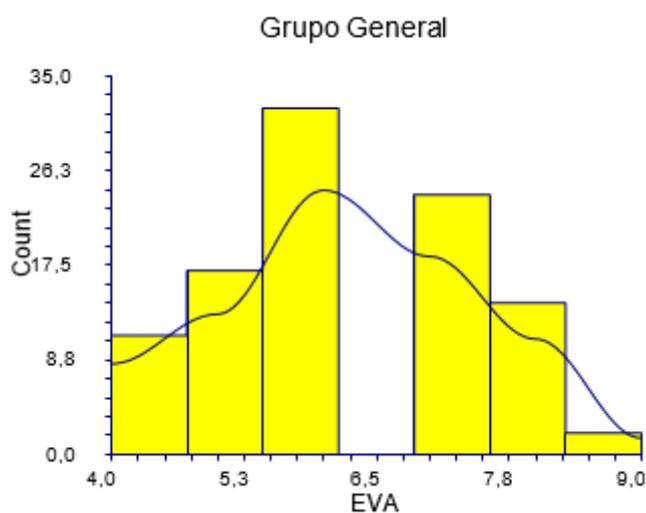


Figura 74. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 51 y las figuras 75 y 76 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GAa fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GAa	5.22	0.86	5.5	4.2-6
GAb	6.37	1	6.5	5-8
GAc	7.35	0.82	7	6-9

Tabla 51. Escala visual analógica en GAa, GAb, GAc.

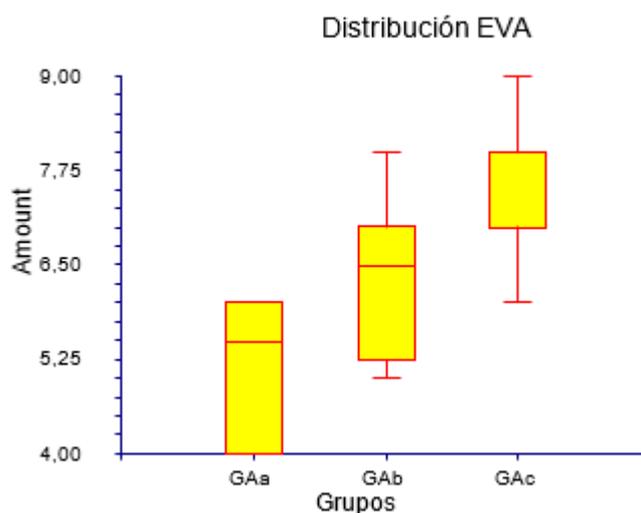


Figura 75. Distribución de escala visual analógica.

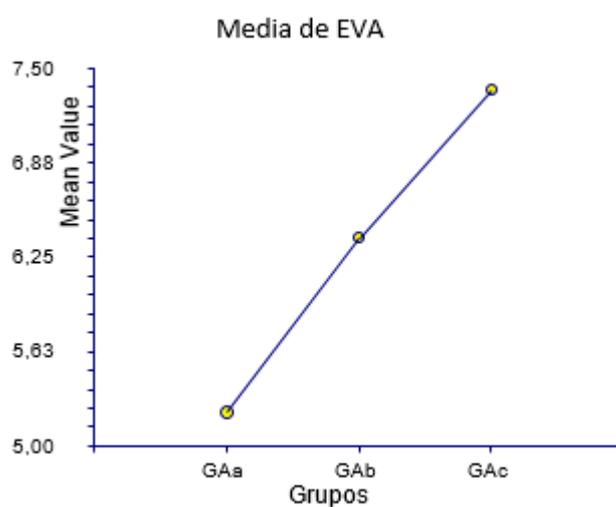


Figura 76. Media de escala visual analógica.

5.03.3. Escala visual analógica en 6to mes de tratamiento en grupo GA.

5.03.3.1. Escala visual analógica en grupos GAa, GAb, GAc

La media de la escala visual analógica fue 5.4, SD 1.69, mediana 5, rango 4-9 (figura 77).

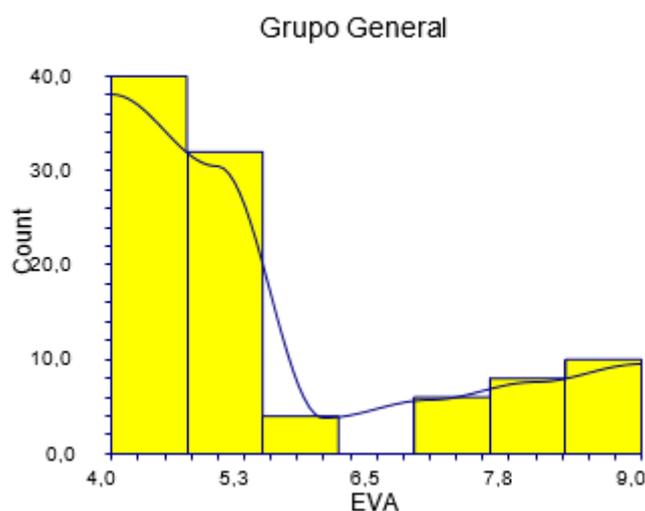


Figura 77. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 52 y la figura 78 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GAa fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GAa	4	0.65	4.2	4-4.3
GAb	5	0.70	5	5-5.2
GAc	7.85	1.07	8	6-9

Tabla 52. Escala visual analógica en GAa, GAb, GAc.

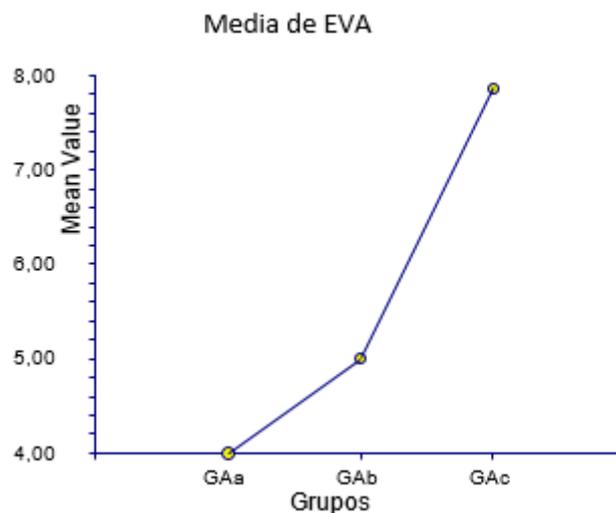


Figura 78. Media de escala visual analógica.

#### 5.04. Escala visual analógica 1er mes.

##### 5.04.1. Escala visual analógica en grupo GB.

##### 5.04.1.1. Escala visual analógica en grupos GBa, GBb, GBc

La media de la escala visual analógica fue 6.76, SD 0.73, mediana 7, rango 6-8 (figura 79).

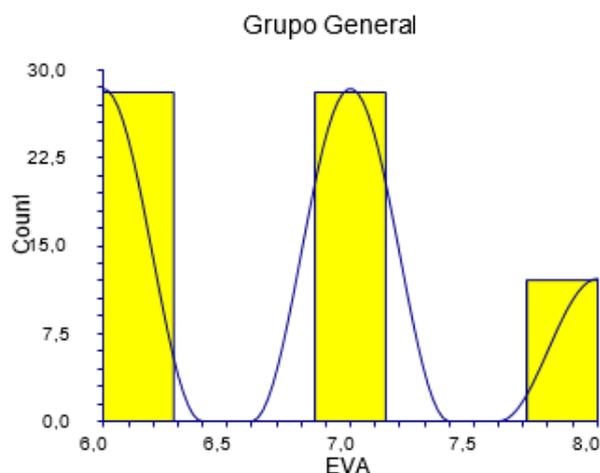


Figura 79. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 53 y la figura 80 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GBa fue inferior ( $p=0,017603$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GBa	6.5	0.89	6	6-8
GBb	6.6	0.51	6.5	6.2-7
GBc	7	0.67	7	6.8-8

Tabla 53. Escala visual analógica en GBa, GBb, GBc.

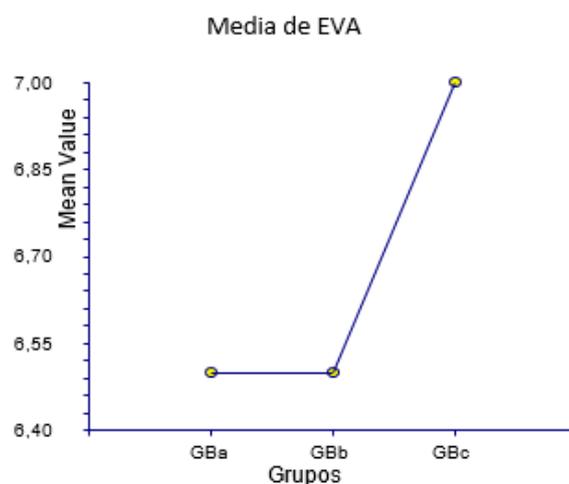


Figura 80. Media de escala visual analógica.

5.04.2. Escala visual analógica 3er mes de tratamiento en grupo GB.

5.04.2.1 Escala visual analógica en grupos GBa, GBb, GBc

La media de la escala visual analógica fue 6.11, SD 0.83, mediana 6, rango 5-8 (figura 81).

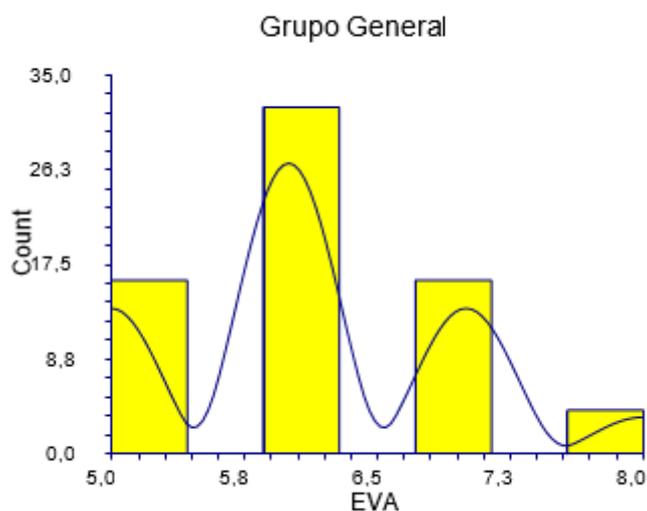


Figura 81. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 54 y la figura 82 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GBa fue inferior ( $p=0,000366$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GBa	5.5	0.89	5	5-7
GBb	6.2	0.54	5.2	5.4-6.5
GBc	6.44	0.84	6	5-8

Tabla 54. Escala visual analógica en GBa, GBb, GBc.

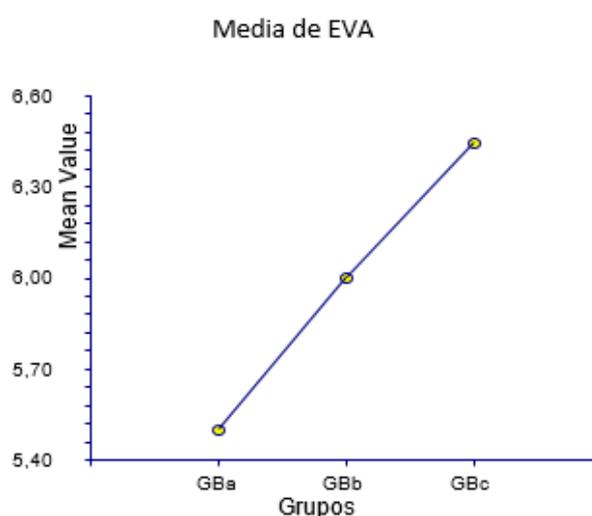


Figura 82. Media de escala visual analógica.

5.04.3. Escala visual analógica en 6to mes de tratamiento en grupo GB.

5.04.3.1 Escala visual analógica en grupos GBa, GBb, GBc

La media de la escala visual analógica fue 5.70, SD 1.45, mediana 6, rango 4-9 (figura 83).

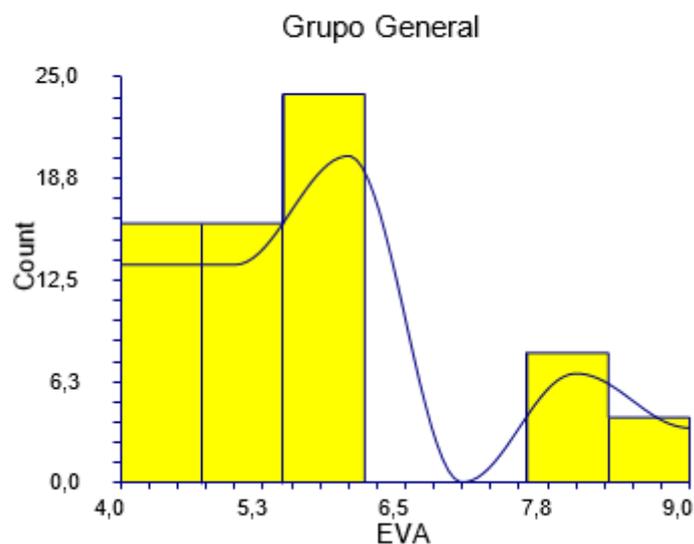


Figura 83. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 55 y la figura 84 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GBa fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GBa	4.3	0.80	4	4-4.6
GBb	5.8	0.30	5	5-5.9
GBc	6.77	1.14	6	6-9

Tabla 55. Escala visual analógica en GBa, GBb, GBc.

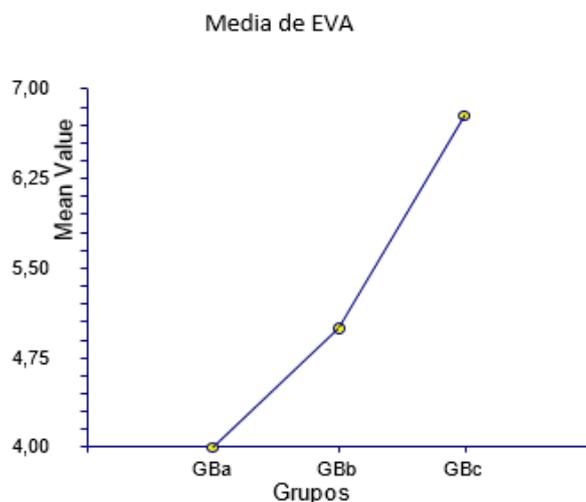


Figura 84. Media de escala visual analógica.

5.05. Escala visual analógica 1er de tratamiento .

5.05.1. Escala visual analógica en grupo GC.

5.05.2. Escala visual analógica en grupos GCa, GCb, GCc

La media de la escala visual analógica fue 7.14, SD 0.93, mediana 7, rango 5-9 (figura 85).

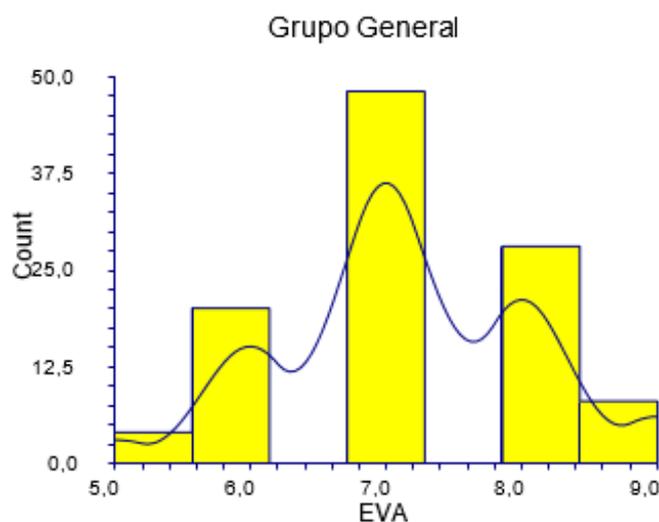


Figura 85. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 56 y las figuras 86 y 87 muestran la visual analógica en los grupos. La visual analógica en GCa fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GCa	6.75	1.12	7	5-8
GCb	6.78	0.67	7.10	6-8.5
GCc	7.88	0.74	8	7-9

Tabla 56. Escala visual analógica en GCa, GCb, GCc.

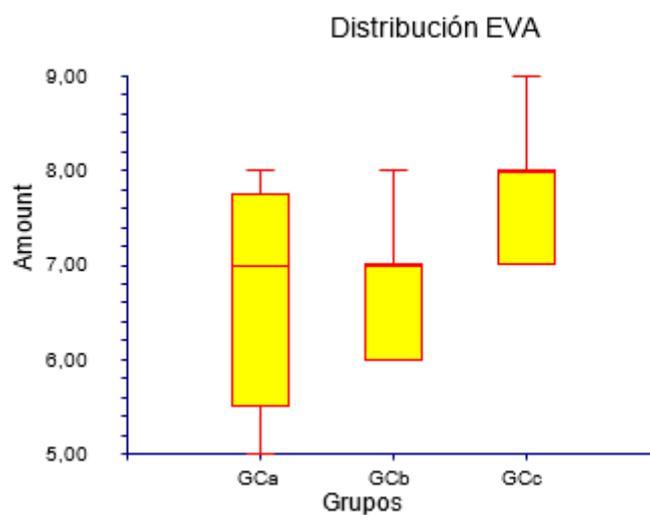


Figura 86. Distribución de la escala visual analógica.

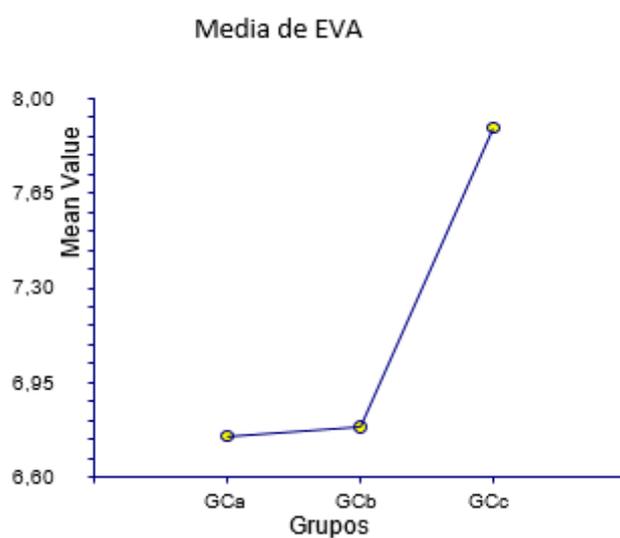


Figura 87. Media de escala visual analógica.

### 5.05.3. Escala visual analógica en 3er mes en grupo GC

#### 5.05.3.1. Escala visual analógica en grupos GCa, GCb, GCc

La media de la escala visual analógica fue 6.44, SD 0.78, mediana 6, rango 5-9 (figura 88).

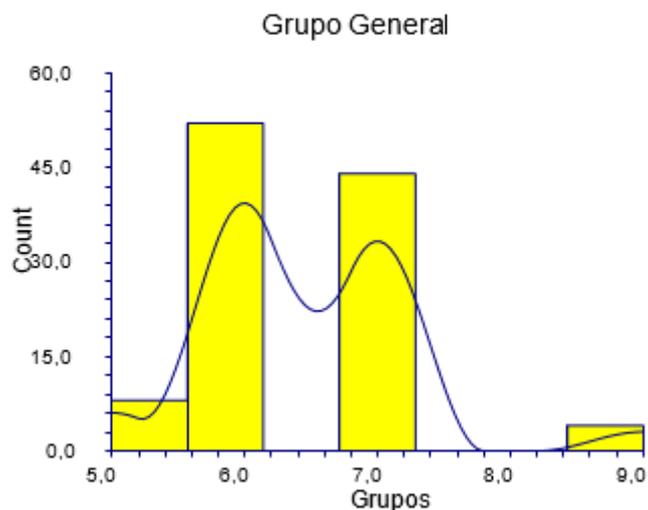


Figura 88. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 57 y la figura 89 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GC fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GCa	5.75	0.85	5.5	5-7
GCb	6.14	0.35	6.2	6-7.4
GCc	7.22	0.63	7	7-9

Tabla 57. Escala visual analógica en GCa, GCb, GCc.

Media de EVA

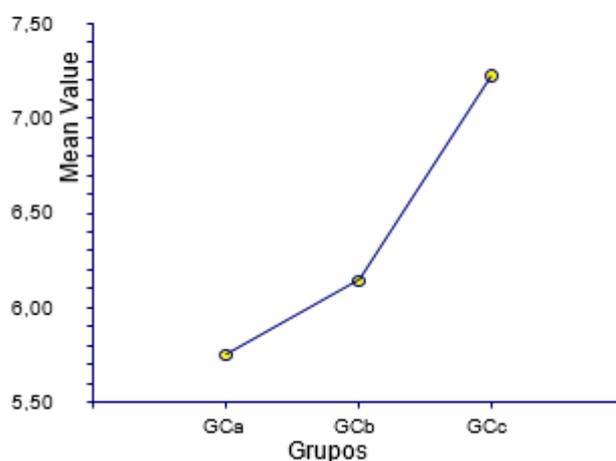


Figura 89. Media de escala visual analógica.

5.05.4. Escala visual analógica en 6 to mes de tratamiento en grupo GC.

5.05.4.1. Escala visual analógica en grupos GCa, GCb, GCc

La media de la escala visual analógica fue 5.37, SD 0.99, mediana 5, rango 4-8 (figura 90).

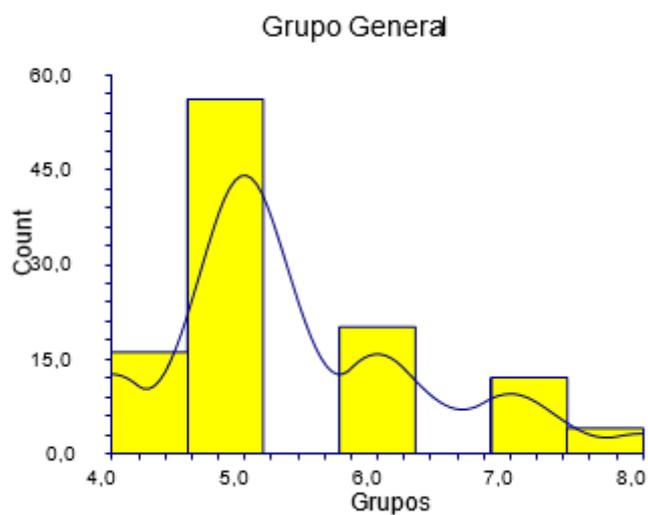


Figura 90. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.

La tabla 58 y la figura 91 muestran la escala visual analógica en los grupos. La escala visual analógica en GCa fue inferior ( $p=0,000052$ ).

Grupo	Escala visual analógica media	Sd	Mediana	Rango
GGa	4	0.75	4.2	4-4.8
GGb	5	0.80	5.3	5-5.7
GGc	6.55	0.69	6	6-8

Tabla 58. Escala visual analógica en GGa, GGb, GGc.

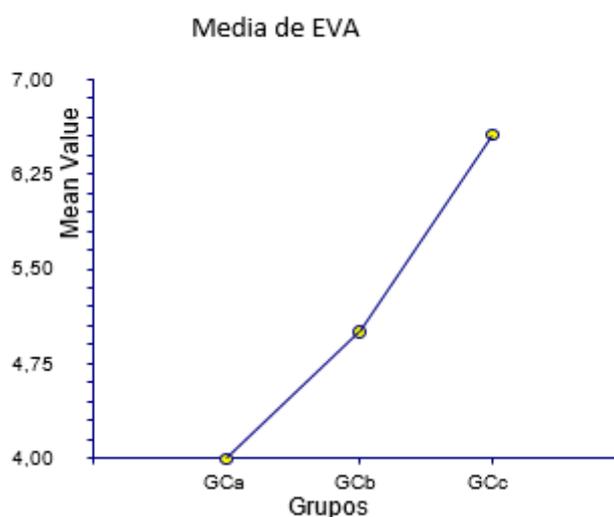


Figura 91. Media de escala visual analógica.

6. Diagnósticos secundarios, antecedentes quirúrgicos y tratamientos concomitantes.

6.01. Diagnósticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupo GG.

6.02. Diagnósticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupos GGa, GGb, GGc

La tabla 59 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

<b>Diagnósticos secundarios.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>			<b>General</b>
		<b>GGa, pacientes con tratamiento o éxito, n=72</b>	<b>GGb, pacientes con tratamiento o parcial, n=104</b>	<b>GGc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=100</b>	
HTA	2.1.	42	27	33	102
Digestivo	2.5.				
Dislipemia	2.5.1.	30	42	48	120
Próstata	2.7.				
HBP	2.7.1.	7	9	9	25
Psiquiátrico	2.8.				
Ansiedad	2.8.1.	17	54	26	97
<b>ANTECEDENTES QUIRURGICOS</b>	3.				
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	9	7	16	32
<b>TRATAMIENTOS</b>	4.				
Hipolipemiente	4.4.	25	24	22	71
Protector gástrico	4.7.				
Omeprazol	4.7.2.	17	11	31	59
<b>PSIQUIATRIA</b>	4.8.				
Benzodiazepina	4.8.1.	12	19	13	44
<b>TOXICOS</b>	5.				
Fumador activo	5.2.3.	34	68	71	173
<b>GINECOLOGICO S</b>	7.				
Nulipara	7.1.	33	61	31	95
parto eutócico	7.2.	31	22	31	84
parto distócico	7.3.	6	2	2	10
<b>NINGUNO</b>	8.	21	16	29	66

Tabla 59. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

La tabla 60 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GGa y GGb.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				P
		<b>GGa, pacientes con tratamiento éxito, n=72</b>		<b>GGb, pacientes con tratamiento parcial, n=104</b>		
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
HTA	2.1.	42	58.33	27	25.96	0.0001
Digestivo	2.5.					
Dislipemia	2.5.1.	30	41.66	42	40.38	0.8773
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	7	9.72	9	8.65	0.7967
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	17	23.61	54	51.92	0.0002
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	9	12.5	7	6.73	0.2858
TRATAMIENTOS	4.					
Hipolipemiente	4.4.	25	34.72	24	23.07	0.1232
Protector gástrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	17	23.61	11	10.57	0.0346
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	12	16.66	19	18.26	0.8426
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	34	47.22	68	65.38	0.0200
GINECOLOGICOS	7.					
Nulipara	7.1.	33	45.83	61	58.65	0.1241
parto eutócico	7.2.	31	43.05	22	21.15	0.0025
parto distócico	7.3.	6	8.33	2	1.92	0.0648
NINGUNO	8.	21	29.16	16	15.38	0.0379

Tabla 60. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GGa y GGb.

La tabla 61 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GGa y GGc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				
		GGa, pacientes con tratamiento éxito, n=72	GGc, pacientes con tratamiento fracaso, n=100			
		n	%	N	%	
HTA	2.1.	42	58.33	33	33	0.0011
Digestivo	2.5.					
Dislipemia	2.5.1.	30	41.66	48	48	0.4405
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	7	9.72	9	9	1.0000
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	17	23.61	26	26	0.8585
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	9	12.5	16	16	0.6619
TRATAMIENTOS	4.					
Hipolipemiente	4.4.	25	34.72	22	22	0.0828
Protector gástrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	17	23.61	31	31	0.3065
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	12	16.66	13	13	0.5181
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	34	47.22	71	71	0.0025
GINECOLOGICOS	7.					
Nulipara	7.1.	33	45.83	31	31	0.0557
parto eutócico	7.2.	31	43.05	31	31	0.1108
parto distócico	7.3.	6	8.33	2	2	0.0695
NINGUNO	8.	21	29.16	29	29	1.0000

Tabla 61. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GGa y GGc.

La tabla 62 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GGb y GGc

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				
		GGb, pacientes con tratamiento parcial, n=104		GGc, pacientes con tratamiento fracaso, n=100		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	27	25.96	33	33	0.2858
Digestivo	2.5.					
Dislipemia	2.5.1.	42	40.38	48	48	0.3238
Próstata	2.7.					
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	54	51.92	26	26	0.0002
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	7	6.73	16	16	0.0461
TRATAMIENTOS	4.					
Hipolipemiente	4.4.	24	23.07	22	22	0.8686
Protector gástrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	11	10.57	31	31	0.0004
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	19	18.26	13	13	0.3394
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	68	65.38	71	71	0.4529
GINECOLOGICOS	7.					
Nulipara	7.1.	61	58.65	31	31	0.0001
parto eutócico	7.2.	22	21.15	31	31	0.1140
parto distócico	7.3.	2	1.92	2	2	1.0000
NINGUNO	8.	16	15.38	29	29	0.2696

Tabla 62. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GGb y GGc.

6.03. Diagnósticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupo GAa, GBa y GCa.

La tabla 63 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con resultado éxito.

<b>Diagnósticos secundarios.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>			<b>General</b>
		<b>GAa, pacientes con tratamiento o éxito, n=40</b>	<b>GBa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16</b>	<b>GCa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16</b>	
HTA	2.1.	33	5	4	42
Dislipemia	2.5.1.	22	4	4	30
Neurológica central	2.6.1.	9	0	4	13
Próstata	2.7.				
HBP	2.7.1.	0	1	4	5
Psiquiátrico	2.8.				
Ansiedad	2.8.1.	6	2	8	16
TRATAMIENTOS	4.				
Analgesico	4.2.				
primer nivel	4.2.1.	20	0	9	29
Hipolipemiente	4.4.	17	3	5	25
PROSTATA	4.6.				
Finasteride	4.6.3.	0	0	4	4
PSIQUIATRIA	4.8.				
Benzodiazepina	4.8.1.	4	3	5	12
TOXICOS	5.				
Fumador activo	5.2.3.	11	11	12	34
GINECOLOGICOS	7.				
Nulipara	7.1.	23	0	10	33
parto eutocico	7.2.	27	0	4	31
NINGUNO	8.	9	4	8	21

Tabla 63. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con resultado éxito.

La tabla 64 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAa y GBa.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				p
		GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40		GBa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	33	82.5	5	31.25	0.0004
Dislipemia	2.5.1.	22	55	4	25	0.0737
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	6	15	2	12.5	1.0000
TRATAMIENTOS	4.					
Hipolipemiente	4.4.	17	42.5	3	18.75	0.0272
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	4	10	3	18.75	0.3947
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	11	27.5	11	68.75	0.0065
NINGUNO	8.	9	22.5	4	25	1.0000

Tabla 64. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GBa.

La tabla 65 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAa y GCa.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos		GCa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16	p	
		GAa, pacientes con tratamiento o éxito, n=40				
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	33	82.5	4	25	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	22	55	4	25	0.0737
Neurológica central	2.6.1.	9	22.5	4	25	1.0000
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	6	15	8	50	0.0139
TRATAMIENTOS	4.					
Analgésico	4.2.					
primer nivel	4.2.1.	20	50	9	56.25	0.7712
Hipolipemiente	4.4.	17	42.5	5	31.25	0.1289
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	4	10	5	31.25	0.1005
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	11	27.5	12	75	0.0021
GINECOLOGICOS	7.					
Nulipara	7.1.	23	57.5	10	62.5	0.7730
parto eutocico	7.2.	27	67.5	4	25	0.0066
NINGUNO	8.	9	22.5	8	50	0.0578

Tabla 65. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GCa.

La tabla 66 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBa y GCa.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos					
		GBa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16		GCa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16			
		n	%	n	%		
HTA	2.1.	5	31.25	4	25	1.0000	
Dislipemia	2.5.1.	4	25	4	25	1.0000	
Próstata	2.7.						
HBP	2.7.1.	1	6.25	4	25	0.3326	
Psiquiátrico	2.8.						
Ansiedad	2.8.1.	2	12.5	8	50	0.0538	
TRATAMIENTOS	4.						
Hipolipemiente	4.4.	3	18.75	5	31.25	0.6851	
PSIQUIATRIA	4.8.						
Benzodiazepina	4.8.1.	3	18.75	5	31.25	0.6851	
TOXICOS	5.						
Fumador activo	5.2.3.	11	68.75	12	75	1.0000	
NINGUNO	8.	4	25	8	50	0.2734	

Tabla 66. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GCa.

6.04. Diagnósticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupo GAc, GBc y GCc.

La tabla 67 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con resultado fracaso.

<b>Diagnósticos secundarios.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>			<b>General</b>
		<b>GAc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=28</b>	<b>GBc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36</b>	<b>GCc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36</b>	
HTA	2.1.	27	2	4	33
Dislipemia	2.5.1.	12	16	20	48
Neurológica central	2.6.1.	0	0	16	16
Próstata	2.7.				
HBP	2.7.1.	0	1	8	9
Psiquiátrico	2.8.				
Ansiedad	2.8.1.	2	4	20	26
TRATAMIENTOS	4.				
Analgésico	4.2.				
primer nivel	4.2.1.	6	0	24	30
Hipolipemiente	4.4.	0	1	12	13
PROSTATA	4.6.				
Finasteride	4.6.3.	0	0	2	2
PSIQUIATRIA	4.8.				
Benzodiazepina	4.8.1.	3	2	8	13
TOXICOS	5.				
Fumador activo	5.2.3.	7	28	36	71
GINECOLOGICO	7.				
Nulipara	7.1.	16	0	24	40
parto eutocico	7.2.	27	0	4	31
NINGUNO	8.	5	3	8	16

Tabla 67. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con resultado fracaso.

La tabla 68 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAc y GBc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				General
		GAc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=28		GBc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	27	96.4 2	2	5.55	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	12	42.8 5	16	44.4 4	1.0000
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	2	7.14	4	11.1 1	0.6880
TRATAMIENTOS	4.					
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	3	10.7 1	2	5.55	0.6460
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	7	2.5	28	77.7 7	0.0001
NINGUNO	8.	5	17.8 5	3	8.33	0.2821

Tabla 68. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAc y GBc.

La tabla 69 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAc y GCc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				General
		GAc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=28		GCc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	27	96.4 2	4	11.1 1	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	12	42.8 5	20	55.5 5	0.4500
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	2	7.14	20	55.5 5	0.0001
TRATAMIENTOS	4.					
Analgesico	4.2.					
primer nivel	4.2.1.	6	21.4 2	24	66.6 6	0.0004
Hipolipemiente	4.4.	0	0	12	33.3 3	0.0006
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	3	10.7 1	8	22.2 2	0.3217
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	7	2.5	36	100	0.0001
GINECOLOGICOS	7.					
Nulipara	7.1.	16	57.1 4	24	66.6 6	0.4498
parto eutocico	7.2.	27	96.4 2	4	11.1 1	0.0001
NINGUNO	8.	5	17.8 5	8	22.2 2	0.7606

Tabla 69. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAc y GCc.

La tabla 70 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBc y GCc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	GBc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36		GCc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36		General
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	2	5.55	4	11.1	0.6737
Dislipemia	2.5.1.	16	44.4	20	55.5	0.4798
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	1	2.77	8	22.2	0.0278
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	4	11.1	20	55.5	0.0001
TRATAMIENTOS	4.					
Hipolipemiente	4.4.	1	2.77	12	33.3	0.0013
PROSTATA	4.6.					
Finasteride	4.6.3.	0	0	2	5.55	0.2323
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	28	77.7	36	100	0.0051
NINGUNO	8.	3	8.33	8	22.2	0.1887

Tabla 70. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBc y GCc.

6.05. Diagnósticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupo GA.

7.05.1. Diagnósticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupos GAa, GAb, GAc

La tabla 71 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A.

<b>Diagnósticos secundarios.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>			
		<b>GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40</b>	<b>GAb, pacientes con tratamiento parcial, n=32</b>	<b>GAc, pacientes con tratamiento fracaso, n=28</b>	<b>General</b>
HTA	2.1.	33	29	27	89
Cardiopatía isquémica	2.2.	11	9	17	37
Digestivo	2.5.				
Dislipemia	2.5.1.	22	28	12	62
Neurológica central	2.6.1.	9	12	0	21
Psiquiátrico	2.8.				
Ansiedad	2.8.1.	6	4	2	12
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.				
Abdominal	3.1.	10	4	3	17
Neurológico periférico	3.2.	6	5	4	16
Pelviano	3.3.	16	17	11	44
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	6	4	4	14
TRATAMIENTOS	4.				
Analgésico	4.2.				
primer nivel	4.2.1.	20	12	6	38
segundo nivel	4.2.2.	6	8	13	27
tercer nivel	4.2.3.	11	20	12	43
Hipolipemiente	4.4.	17	21	9	47
HTA	4.5.				
ara 2	4.5.1.	4	48	7	59
Ieca	4.5.3.	6	2	6	14
Protector gástrico	4.7.				
Omeprazol	4.7.2.	14	8	15	37
PSIQUIATRIA	4.8.				
Benzodiazepina	4.8.1.	4	2	3	9
TOXICOS	5.				
Fumador activo	5.2.3.	11	4	7	22
GINECOLOGICOS	7.				
Nulipara	7.1.	23	21	16	60
parto eutocico	7.2.	27	14	27	68
parto distocico	7.3.	6	2	2	10
NINGUNO	8.	9	4	5	18

Tabla 71. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A.

La tabla 72 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAa y GAb.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				P
		GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40		GAb, pacientes con tratamiento parcial, n=32		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	33	82.5	29	90.62	0.4955
Cardiopatía isquémica	2.2.	11	27.5	9	28.12	1.0000
Digestivo	2.5.					
dislipemia	2.5.1.	22	55	28	87.5	0.0042
Neurológica central	2.6.1.	9	22.5	12	37.5	0.1977
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	6	1.5	4	12.5	1.0000
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1.	10	25	4	12.5	0.2374
Neurológico periférico	3.2.	6	15	5	15.62	1.0000
Pelviano	3.3.	16	40	17	53.12	0.3427
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	6	1.5	4	12.5	1.0000
TRATAMIENTOS	4.					
Analgésico	4.2.					
primer nivel	4.2.1.	20	50	12	37.5	0.3443
segundo nivel	4.2.2.	6	15	8	25	0.2865
tercer nivel	4.2.3.	11	27.5	20	62.5	0.0041
Hipolipemiente	4.4.	17	42.5	21	65.62	0.0609
HTA	4.5.					
ara 2	4.5.1.	4	10	48	77.41	0.0001
Ieca	4.5.3.	6	15	2	6.25	0.2865
Protector gástrico	4.7.					
omeprazol	4.7.2.	14	35	8	25	0.4438
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	4	10	2	6.25	0.6863
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	11	27.5	4	12.5	0.1509
GINECOLOGICOS	7.					
nulipara	7.1.	23	57.5	21	65.62	0.6272
parto eutocico	7.2.	27	67.5	14	43.75	0.0567
parto distocico	7.3.	6	15	2	6.25	0.2865
NINGUNO	8.	9	22.5	4	12.5	0.3611

Tabla 72. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GAb.

La tabla 73 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAa y GAc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				P
		GAa, pacientes con tratamiento éxito, n=40		GAc, pacientes con tratamiento fracaso, n=28		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	33	82.5	27	96.42	0.1276
Cardiopatía isquémica	2.2.	11	27.5	17	60.71	0.0116
Digestivo	2.5.					
dislipemia	2.5.1.	22	55	12	42.85	0.4601
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	6	1.5	2	7.14	0.4552
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1.	10	25	3	10.71	0.2118
Neurológico periférico	3.2.	6	15	4	14.28	1.0000
Pelviano	3.3.	16	40	11	39.28	1.0000
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	6	1.5	4	14.28	1.0000
TRATAMIENTOS	4.					
Analgésico	4.2.					
primer nivel	4.2.1.	20	50	6	21.42	0.0229
segundo nivel	4.2.2.	6	15	13	46.42	0.0063
tercer nivel	4.2.3.	11	27.5	12	42.85	0.2049
Hipolipemiente	4.4.	17	42.5	9	32.14	0.4529
HTA	4.5.					
ara 2	4.5.1.	4	10	7	25	0.1789
Ieca	4.5.3.	6	15	6	2.14	0.5321
Protector gástrico	4.7.					
omeprazol	4.7.2.	14	35	15	53.57	0.1436
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	4	10	3	10.71	1.0000
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	11	27.5	7	25	1.0000
GINECOLOGICOS	7.					
nulipara	7.1.	23	57.5	16	57.14	1.0000
parto eutocico	7.2.	27	67.5	27	96.42	0.0048
parto distocico	7.3.	6	15	2	7.14	0.4552
NINGUNO	8.	9	22.5	5	1.78	0.7649

Tabla 73 Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GAc

La tabla 74 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GAb y GAc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				P
		GAb, pacientes con tratamiento parcial, n=32		GAc, pacientes con tratamiento fracaso, n=28		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	29	90.62	27	96.42	0.6155
Cardiopatía isquémica	2.2.	9	28.12	17	60.71	0.0183
Digestivo	2.5.					
dislipemia	2.5.1.	28	87.5	12	42.85	0.0003
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	4	12.5	2	7.14	0.6754
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1.	4	12.5	3	10.71	1.0000
Neurológico periférico	3.2.	5	15.62	4	14.28	1.0000
Pelviano	3.3.	17	53.12	11	39.28	0.3117
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	4	12.5	4	14.28	1.0000
TRATAMIENTOS	4.					
Analgésico	4.2.					
primer nivel	4.2.1.	12	37.5	6	21.42	0.2594
segundo nivel	4.2.2.	8	25	13	46.42	0.1071
tercer nivel	4.2.3.	20	62.5	12	42.85	0.1946
Hipolipemiente	4.4.	21	65.62	9	32.14	0.0191
HTA	4.5.					
ara 2	4.5.1.	48	77.41	7	25	0.0001
Ieca	4.5.3.	2	6.25	6	2.14	0.1300
Protector gástrico	4.7.					
omeprazol	4.7.2.	8	25	15	53.57	0.0336
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	2	6.25	3	10.71	0.6567
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	4	12.5	7	25	0.3176
GINECOLOGICOS	7.					
nulipara	7.1.	21	65.62	16	57.14	0.5977
parto eutocico	7.2.	14	43.75	27	96.42	0.0001
parto distocico	7.3.	2	6.25	2	7.14	1.0000
NINGUNO	8.	4	12.5	5	1.78	0.7211

Tabla 74. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAb y GAc

6.06. Diagnosticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupo GB.

6.06.1. Diagnosticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupos GBa, GBb, GBc

La tabla 75 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos			General
		GBa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16	GBb, pacientes con tratamiento o parcial, n=16	GBc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36	
HTA	2.1.	5	3	2	10
dislipemia	2.5.1.	4	2	16	22
Próstata	2.7.				
HBP	2.7.1.	3	1	1	5
Psiquiátrico	2.8.				
Ansiedad	2.8.1.	3	2	4	9
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.				
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	3	3	12	18
TRATAMIENTOS	4.				
Hipolipemiente	4.4.	3	1	1	5
Protector gástrico	4.7.				
Omeprazol	4.7.2.	3	3	16	22
PSIQUIATRIA	4.8.				
Benzodiazepina	4.8.1.	3	1	2	6
TOXICOS	5.				
Fumador activo	5.2.3.	11	12	28	51
NINGUNO	8.	4	5	3	12

Tabla 75. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B.

La tabla 76 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBa y GBb.

<b>Diagnósticos secundarios.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>				<b>p</b>
		<b>GBa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16</b>		<b>GBb, pacientes con tratamiento o parcial, n=16</b>		
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
HTA	2.1.	5	31.25	3	18.75	0.6851
Digestivo	2.5.					
dislipemia	2.5.1.	4	25	2	12.5	0.6539
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	3	18.75	1	6.25	0.5996
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	3	18.75	2	12.5	1.0000
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	3	18.75	3	18.75	1.0000
TRATAMIENTOS	4.					
Hipolipemiente	4.4.	3	18.75	1	6.25	0.5996
Protector gástrico	4.7.					
omeprazol	4.7.2.	3	18.75	3	18.75	1.0000
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	3	18.75	1	6.25	0.5996
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	11	68.75	12	75	1.0000
NINGUNO	8.	4	25	5	31.25	1.0000

Tabla 76. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBb.

La tabla 77 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBa y GBc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos		GBc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36		
		GBa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16	%			
HTA	2.1.	5	31.25	2	5.55	0.0228
Digestivo	2.5.					
Dislipemia	2.5.1.	4	25	16	44.44	0.2280
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	3	18.75	1	2.77	0.0812
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	3	18.75	4	11.11	0.6619
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	3	18.75	12	33.33	0.3400
TRATAMIENTOS	4.					
Hipolipemiente	4.4.	3	18.75	1	2.77	0.0812
Protector gástrico	4.7.					
omeprazol	4.7.2.	3	18.75	16	44.44	0.1190
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	3	18.75	2	5.55	0.1626
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	11	68.75	28	77.77	0.5060
NINGUNO	8.	4	25	3	8.33	0.1823

Tabla 77. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBc.

La tabla 78 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBb y GBc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				P
		GBb, pacientes con tratamiento o parcial, n=16		GBc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36		
		n	%	N	%	
HTA	2.1.	3	18.75	2	5.55	0.1626
Digestivo	2.5.					
dislipemia	2.5.1.	2	12.5	16	44.44	0.0306
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	1	6.25	1	2.77	0.5249
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	2	12.5	4	11.11	1.0000
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.	3	18.75	12	33.33	0.3400
TRATAMIENTOS	4.					
Hipolipemiente	4.4.	1	6.25	1	2.77	0.5249
Protector gástrico	4.7.					
omeprazol	4.7.2.	3	18.75	16	44.44	0.1190
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	1	6.25	2	5.55	1.0000
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	12	75	28	77.77	1.0000
NINGUNO	8.	5	31.25	3	8.33	0.0889

Tabla 78. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBb y GBc.

6.07. Diagnosticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupo GC.

6.07.1. Diagnosticos Secundarios, Antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en grupos GC, GCb, GCc

La tabla 79 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo C.

<b>Diagnósticos secundarios.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>			<b>General</b>
		<b>GCa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16</b>	<b>GCb, pacientes con tratamiento o parcial, n=56</b>	<b>GCc, pacientes con tratamiento o fracaso, n=36</b>	
HTA	2.1.	4	4	4	12
dislipemia	2.5.1.	4	12	20	36
Neurológica central	2.6.1.	4	4	16	24
Próstata	2.7.				
HBP	2.7.1.	4	8	8	20
Psiquiátrico	2.8.				
Ansiedad	2.8.1.	8	48	20	76
TRATAMIENTOS	4.				
Analgésico	4.2.				
primer nivel	4.2.1.	9	28	24	
Hipolipemiente	4.4.	5	2	12	
PROSTATA	4.6.				
Finasteride	4.6.3.	4	1	2	
PSIQUIATRIA	4.8.				
Benzodiazepina	4.8.1.	5	16	8	
TOXICOS	5.				
Fumador activo	5.2.3.	12	52	36	
GINECOLOGICOS	7.				
Nulipara	7.1.	10	40	24	
parto eutocico	7.2.	4	8	4	
NINGUNO	8.	8	2	8	

Tabla 79. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo C.

La tabla 80 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GCa y GCb.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				General
		GCa, pacientes con tratamiento o éxito, n=16	%	GCb, pacientes con tratamiento o parcial, n=56	%	
HTA	2.1.	4	25	4	7.14	0.0671
Digestivo	2.5.					
dislipemia	2.5.1.	4	25	12	21.42	0.7429
obesidad	2.5.3.					
Neurológica central	2.6.1.	4	25	4	7.14	0.0671
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	4	25	8	14.28	0.4457
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	8	50	48	85.71	0.0052
TRATAMIENTOS	4.					
Analgésico	4.2.					
primer nivel	4.2.1.	9	56.25	28	50	0.7793
Hipolipemiente	4.4.	5	31.25	2	3.5	0.0049
PROSTATA	4.6.					
finasteride	4.6.3.	4	25	1	1.78	0.0076
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	5	31.25	16	28.57	1.0000
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	12	75	52	92.85	0.0671
GINECOLOGICOS	7.					
nulipara	7.1.	10	62.5	40	71.42	0.5453
parto eutócico	7.2.	4	25	8	14.28	0.4457
NINGUNO	8.	8	50	2	3.57	0.0001

Tabla 80. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GCa y GCb.

La tabla 81 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GCa y GCc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				General
		GCa, pacientes con tratamiento éxito, n=16		GCc, pacientes con tratamiento fracaso, n=36		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	4	25	4	11.11	0.2314
Digestivo	2.5.					
dislipemia	2.5.1.	4	25	20	55.55	0.0695
Neurológica central	2.6.1.	4	25	16	44.44	0.2280
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	4	25	8	22.22	1.0000
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	8	50	20	55.55	0.7693
TRATAMIENTOS	4.					
Analgésico	4.2.					
primer nivel	4.2.1.	9	56.25	24	66.66	0.5405
Hipolipemiente	4.4.	5	31.25	12	33.33	1.0000
PROSTATA	4.6.					
finasteride	4.6.3.	4	25	2	5.55	0.2314
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	5	31.25	8	22.22	0.5060
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	12	75	36	100	0.0067
GINECOLOGICOS	7.					
nulipara	7.1.	10	62.5	24	66.66	0.7635
parto eutocico	7.2.	4	25	4	11.11	0.2314
NINGUNO	8.	8	50	8	22.22	0.0578

Tabla 81. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GCa y GCc.

La tabla 82 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GCb y GCc.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	Grupos				General
		GCb, pacientes con tratamiento parcial, n=56		GCc, pacientes con tratamiento fracaso, n=36		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	4	7.14	4	11.11	0.7070
Digestivo	2.5.					
Dislipemia	2.5.1.	12	21.42	20	55.55	0.0015
Obesidad	2.5.3.					
Neurológica central	2.6.1.	4	7.14	16	44.44	0.0001
Próstata	2.7.					
HBP	2.7.1.	8	14.28	8	22.22	0.4014
Psiquiátrico	2.8.					
Ansiedad	2.8.1.	48	85.71	20	55.55	0.0029
TRATAMIENTOS	4.					
Analgésico	4.2.					
primer nivel	4.2.1.	28	50	24	66.66	0.1354
Hipolipemiente	4.4.	2	3.5	12	33.33	0.0002
PROSTATA	4.6.					
Finasteride	4.6.3.	1	1.78	2	5.55	0.5543
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	16	28.57	8	22.22	0.6282
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	52	92.85	36	100	0.1525
GINECOLOGICOS	7.					
Nulipara	7.1.	40	71.42	24	66.66	0.6490
parto eutocico	7.2.	8	14.28	4	11.11	0.7590
NINGUNO	8.	2	3.57	8	22.22	0.0122

Tabla 82. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GCb y GCc.



## **V. DISCUSIÓN**



Nos propusimos como objetivos averiguar qué elementos o factores contribuyen a una mejor o peor respuesta al tratamiento neuromodulador con electrodos epidurales en mujeres afectadas de cistopatía intersticial, así como la efectividad de dicho tratamiento frente a otros de eficacia ya conocidas como la instilación endovesical de condroitín sulfato o ácido hialurónico.

La importancia de nuestro estudio radica en la ausencia de estudios previos de pacientes con cistopatía intersticial que evalúen la existencia de patología concomitante y tratamientos médicos sinérgicos en mujeres sometidas a la implantación de electrodos epidurales, y en qué grado pueden influir tanto en el tratamiento con neuromodulación frente a técnicas más conservadoras.

Así mismo, evaluamos otros factores y antecedentes presentes en los grupos de tratamiento no neuromodulador, con el objetivo de identificar variables no dependientes del sujeto; y por lo tanto susceptibles de ser modificadas.

Nuestro estudio puede aportar al conocimiento científico información sobre los beneficios de la estimulación de raíces sacras o tratamiento con glucosaminogluanos intravesicales, y predecir la efectividad de la respuesta en base a las características individuales de los pacientes.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA CISTOPATÍA INTERSTICIAL

Como se indicaba anteriormente en el apartado de introducción, la cistopatía intersticial (CI) es un síndrome de dolor crónico o inflamación crónica caracterizada por molestias, disconfort o aumento de la sensibilidad localizado en la vejiga o estructuras vecinas de la región pélvica. (220) (221).

De esta forma, algunos expertos utilizan el término síndrome de vejiga dolorosa (en inglés “Painful Bladder Syndrome” o PBS) descrito por la National Institute of Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) para referirse a esta entidad. (222). Por este motivo, a partir de este punto hablaremos de IC/PBS para referirnos a esta patología y así evitar confusiones con la bibliografía actual.

Históricamente, los estrictos criterios diagnósticos de IC/PBS han supuesto un infradiagnóstico de la misma, con una prevalencia global del 0.1% de la población. Esta rigidez en el diagnóstico unido a la presentación clínica similar a otras patologías del tracto urinario implica que la detección sea difícil y a menudo diferida en el tiempo. (223) Algunos autores plantean cifras de hasta cinco años de demora en el diagnóstico. (224). Por otro lado, la formación de los profesionales en la mejora del entendimiento de la fisiopatología de la CI ha supuesto un aumento en la incidencia de la IC/PBS (225)

La primera casuística documentada de IC/PBS data de principios de siglo XX, cuando Guy Hunner presenta ante la American Urological Association una serie de 8 casos de mujeres con tenesmo, nocturia, urgencia miccional y dolor suprapúbico (226). Más adelante, Hand clasificó la severidad de la CI/PBS en una muestra de 223 pacientes en función de la capacidad vesical urinaria (227). Messing y Stamey establecieron una relación entre la sintomatología y las glomerulaciones observadas en la cistoscopia (228) . Pero no es hasta el año 1999 cuando la NIDDK (National institute of diabetes and Digestive and Kidney Diseases) estandariza los criterios diagnósticos de IC /PBS basados en hallazgos cistoscópicos y cistométricos. La introducción de esta nueva definición fue motivo de controversia durante muchos años. Se estimó que alrededor del 60% de los pacientes diagnosticados de forma clínica quedaban excluidos con la aplicación de los criterios de la NIDDK. (229)

Posteriormente, las sociedades europeas y americanas de urología -mediante sus guías clínicas publicadas en 2008 y 2011 respectivamente- enfatizan en la anamnesis y la semiología para el diagnóstico de IC/PBS, aportando unos criterios de inclusión todavía más flexibles para la definirla. (230) (135)

A lo largo de los años, la incidencia de IC/PBS ha sido obtenida a través de encuestas, estudios clínicos, cuestionarios, etc. La disparidad de criterios diagnósticos usados en determinados países y sociedades médicas origina variaciones geográficas de la epidemiología. Además, debido a las modificaciones sucesivas de dichos criterios, los diversos estudios epidemiológicos demostraron una tendencia al alza en la incidencia. En la bibliografía las cifras de prevalencia se han obtenido de tres formas:

- Revisiones y análisis de bases de datos médicas: se determinó la prevalencia en función de los diagnósticos codificados como cistitis intersticial. Mediante este método las tasas obtenidas fueron 197 / 100.000 mujeres, y 41 /100.000 varones. (231). Los primeros estudios realizados en Estados Unidos y Europa arrojaban datos de prevalencia de 52-67 / 100.000 mujeres comparada con unos datos de 8-41 / 100.000 varones. Es decir, aproximadamente la prevalencia conjunta de e ambos sexos es de 10,6 casos por cada 100.000 personas.(232) (233). Otro estudio americano Ibrahim et al obtuvieron una tasa del 3,7-4.4%, de un total de 17,3% afectadas de dolor pélvico crónico. (234)

- Estudios “self-reported”: se tratan de encuestas telefónicas en las que se preguntaban directamente a los participantes si tenía un diagnóstico establecido por un médico. Se estimó una prevalencia aproximada de 850/100.000 mujeres y 60/100.000 varones (235). (235)

- Cuestionarios de síntomas: en este tipo de encuestas los participantes responden a una serie de ítems referentes a la sintomatología de IC/PBS. El estudio RICE (RAND Intesrtitial Cystitis Epidemiology) fue llevado a cabo mediante interrogatorios telefónicos en 150.000 domicilios de Estados Unidos durante dos años. Concluyeron que entre 2.7 y 6.5% de las encuestadas padecían IC/PBS. Extrapolando los datos a todo el censo de EEUU, estimaron que entre 3.3 y 8 millones de mujeres presentarían síntomas de IC /PBS.(236)

Como señalábamos antes, esta prevalencia va a oscilar dependiendo del país de origen y los criterios usados para la definir IC/PBS. Si bien en la población europea es de 18 casos por cada 100,000 mujeres (casi 1 millón de mujeres entre EEUU y Europa) en Asia septentrional sólomente están diagnosticadas 3 de cada 4 mujeres.(237) (232)

En un área de salud estándar española (300000 habitantes), el total de afectados por IC/PBS estimados siguiendo los criterios de la NIDDK es de 9000 enfermos. En nuestro estudio el tamaño muestral obtenido fue de 276 pacientes introducidos en una base de datos creada en el año 1996.

.

**Sexo:**

En cuanto al sexo, los primeros estudios del año documentaban que la IC/PBS ocurría con una frecuencia 9 veces superior en mujeres que en hombres. Clemens et al recogieron una prevalencia de CI de de 52-500 /1000000 mujeres vs 8-41/100000 hombres, de tal forma que la relación mujeres/hombre se ha reducido hasta 6/1. (231). De este modo el género femenino fue considerado como factor de riesgo independiente de padecer CI. (238). El infradiagnóstico de esta patología no deja de ser frecuente en la población masculina. De hecho, se ha postulado que un porcentaje de varones etiquetados de prostatitis crónica pueden presentar de fondo una SDV / CI . (239). Parsons propone que la complejidad del tracto urinario femenino frente al masculino podría estar relacionado con estas diferencias en la prevalencia (240).

Algunos autores apuntan a un componente hereditario de la IC/PBS. Warren documentó casos de IC /PBS entre familiares de primer grado pertenecientes a la asociación americana de cistopatía intersticial. Estimó un riesgo relativo de padecer CI de 17 veces más respecto a la población general. (238)

En nuestro estudio, de los 276 pacientes incluidos 30 fueron varones, muy similar a la tendencia recogidas en la bibliografía.

**Edad**

IC/PBS es una patología propia de la edad adulta. Dado que los criterios de la NIDDK excluyen a menores de 18 años de edad, es difícil estimar la prevalencia de la IC/PBS en población infantil. Además, las herramientas de diagnóstico como hidrodistensión y cistoscopia, así como la provocación de síntomas, son difícilmente reproducibles en paciente pediátrico. No obstante, estudios retrospectivos demuestran que un 25% de los adultos con IC/PBS refieren síntomas desde la infancia. Nuestro estudio no incluyó pacientes con minoría de edad. (241)

La CI es una patología suele diagnosticarse entre la tercera y quinta década de la vida en mujeres. En los varones mayores de 60 años la IC/PBS es más frecuente.

De este modo, Telm identifica como factor de riesgo la raza caucásica, mujeres mayores de 40 años y con bajo nivel socioeconómico (242)

El rango de edad de la muestra estudiada fue de entre 24 y 89 años, siendo la edad media de 55 años; con una desviación standard de 15.53 años.

La distribución de la edad por cada grupo refleja que se trata de grupos muy homogéneos. La mediana de los grupos GA, GB y GC obtenida fue 58-55-60, no habiendo prácticamente diferencias de edad respecto al grupo general.

### **Escala analógica visual**

La herramienta utilizada para el seguimiento y evaluación de la efectividad de los tratamientos en nuestro estudio fue la Escala Visual Analógica de intensidad (EVA).

Patentada por Scott Huskinson en 1976, es el método de medición empleado con más frecuencia en muchos centros de evaluación del dolor.(243). Se trata de una escala unidimensional de valoración del dolor. Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. La línea puede ser vertical u horizontal y termina en ángulo recto en sus extremos. Sólo en los extremos aparecen descripciones, “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro, sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea. Su principal ventaja radica en el hecho de que no contienen números o palabras descriptivas. Al paciente no se le pide que describa su dolor con palabras específicas, sino que indica sobre una línea continua la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los dos extremos de la misma. La EVA es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible, siendo útil para reevaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes ocasiones. (244)

En nuestros pacientes, la EVA fue registrada previo al inicio del tratamiento. Una vez comenzado el mismo, la EVA se evaluó periódicamente al primer mes; luego a los 3, 6 y 12 meses. Tras el primer año de tiempo de seguimiento, la EVA fue valorada anualmente de forma sucesiva.

También se les interrogó por el control de los síntomas, clasificándolas en 4 grupos en función de control temporal, parcial, total, u otro subgrupo en el que se asignaban aquellos pacientes que no superaban la fase de prueba de estimulación sacra.

## TRATAMIENTO NO NEUROMODULADOR

Como se describía en el capítulo “Fisiopatología de la cistopatía intersticial”, los glucosaminoglicanos (GAGs) tiene una función importante en la protección de la urotelio vesical. Las alteraciones en la barrera de GAGs adyacente a la pared de la vejiga, o el déficit de los mismos, se relacionan con el desarrollo de IC/PBS. (240). Por este motivo, una de las dianas terapéuticas recogidas en las guías clínicas es la reposición de la capa de GAGs con aplicaciones endovesicales. La literatura muestra tratamientos endovesicales con 4 tipos de GAGs (ácido hialurónico, heparan sulfato, pentosan polisulfato y condroitín sulfato) con tasas de respuesta muy variables.

Las primeras instilaciones con condroitín sulfato 0.2% en monoterapia demostraron tasas de efectividad del alrededor del 46%, monitorizadas con la respuesta al test de potasio. Parsons et al, en una muestra de 48 enfermos que recibieron heparina intravesical, únicamente obtuvo resultados positivos en la mitad de los pacientes, y sólo 12 de estos pacientes presentaron remisión total durante el primer año. El estudio de Bade et al. en el que comparaban pentosan polisulfato vs placebo demostró una reducción del dolor en el 44 % de los pacientes, con escasa o nula mejora de los síntomas urinarios. (245). (246).(247)

Sin embargo, estos porcentajes de efectividad quedan muy alejados de los obtenidos por Hallestrup et al. Mediante la instilación de preparados de ácido hialurónico durante tres meses, consiguió una reducción del dolor en un 65% de los pacientes. Además, en los pacientes respondedores demostró una mejoría del dolor y de la clínica miccional mantenida en el tiempo durante los 36 meses de seguimiento. (248)

En nuestro estudio, se recogieron datos de pacientes que recibieron tratamiento endovesical y fueron asignados en dos grupos:

- El Grupo B recibió tratamiento con ácido hialurónico (El método de administración fue preparado de CYSTISTAT ® 40 mg en 50 cc suero estéril: 1 instilación semanal durante 4 semanas, seguidas de 1 instilación cada dos semanas durante 8 semanas, continuada con una dosis mensual durante 4 meses (en total 12 dosis).

- El Grupo C recibió además del preparado de ácido hialurónico con condroitin sulfato (IALURIL ®): las instilaciones totales, posología y forma de administración fueron similares al grupo B

### **Ácido hialurónico (AH):**

Es un mucopolisacárido de gran tamaño, y uno de los principales substratos en la formación de la cadena de GAG. Además, al AH presenta la propiedad de inhibir la activación de mastocitos. De este modo, el urotelio reconstituido no sufre agresiones directas de los iones de potasio y no se produce la activación de las fibras C con posterior degranulación mastocitaria (249).

Con la administración de una infusión de solución intravesical semanal de 40mg de hialuronato de sodio en solución estéril, durante un tiempo de 8 semanas, Daha et al describen una tasa de mejora sintomática del 80% en pacientes con test de sensibilidad al potasio positivo a las 10 semanas de la finalización del tratamiento. (250)

El estudio llevado a cabo por Nordling et al aporta unos resultados similares, aunque aporta seguimiento a 3 años. Describe un efecto beneficioso a largo plazo en aproximadamente el 75% de las pacientes y falta de respuesta en el 20% (248). En una investigación reciente realizada por P. Rooney et al., se estudió en detalle los mecanismos de la acción favorable de ácido hialurónico con CI sobre un modelo in vitro utilizando cultivos de células uroteliales. Demostraron que el AH es capaz de reducir la producción inducida de citocinas, y de prevenir por completo el desarrollo y del proceso inflamatorio. También observaron el aumento de la formación de GAGs , y la reducción de la penetrabilidad transepitelial sin lesionar barreras naturales. (251)

Actualmente, no está definido cuál es el régimen y la posología apropiadas para las instilaciones con AH. Lai et al., compararon el grado de respuesta de dos pautas diferentes de administración de AH: 40 mg semanales durante 4 semanas seguidas de 40 mg mensuales durante 5 meses (Pauta de 9 dosis) vs 12 instilaciones de 40 mg cada dos semanas (Pauta de 12 dosis); no encontrando diferencias. (252)

No obstante, y al igual que nosotros observamos en nuestros pacientes; la mayoría de los estudios adoptan la estrategia que consiste en la administración semanal seguida de aplicaciones de mantenimiento durante varios meses (253).

En nuestro estudio, en el grupo de pacientes tratados con ácido hialurónico obtuvimos los siguientes resultados:

- 47% de los pacientes (n = 68) refería mejora del dolor. De este porcentaje el 50 % experimentaron control importante de los síntomas, siendo una mejoría parcial en los otros 16 pacientes.
- De los 36 pacientes en los que el tratamiento no fue efectivo, un 80, 5% manifestó un control provisional de los síntomas, pero no se consiguió mejoría durante el seguimiento a largo plazo

#### **Condroitín sulfato (CS):**

Varios estudios han valorado la administración endovesical de CS sin coadyuvantes. Los primeros investigaciones de Steinhoff (antes referido), y Nickel et al con la administración de CS en preparaciones más concentradas (CS 2%), obtuvieron resultados favorables con ausencia de efectos secundarios. En un estudio español realizado sobre 28 pacientes a lo largo de un año, un 72% refería mejoría del dolor vesical. (254) (255).

La administración de CS + AH permite cierto grado de sinergismo entre ambos. Aunque el AH no parece integrarse completamente en la membrana celular de los proteoglicanos, se fija a una gran variedad de receptores expresados en las células uroteliales y su capacidad de unión a las moléculas de agua es superior al CS. Por otro lado, el CS ejerce su efecto barrera acoplándose a la membrana de los proteoglicanos por un proceso ATP dependiente. (256). Son varios los autores afirman que la combinación AH + CS podría aportar una mayor durabilidad de los efectos terapéuticos que la administración por separado. En estos estudios se administró tratamiento con Hialuronato sódico 1.6% y Condroitín sulfato 2.0% en solución salina fisiológica (IALURIL®, IBSA) (257), (258).

Por otra parte, Gülpinar et al. no encontraron diferencias en la reducción del dolor, ni en la mejoría de la clínica urológica en un estudio doble ciego en el que 53 pacientes recibieron tratamiento con preparados de AH o AH+CS. (259).

Nosotros al tratamiento con la asociación ácido hialurónico + condroitín sulfato (Grupo C) obtuvimos los siguientes resultados:

- Respuesta favorable en el 66% de los pacientes tratados (n=108)
- De los respondedores el 22,3 % el tratamiento fue exitoso, mientras que un 77,7 % la mejoría fue parcial.
- Una mayor tasa de éxito en el control parcial de los síntomas (59,5%, con  $p < 0.0001$ )
- En los pacientes con respuesta favorable del Grupo C, la efectividad es mayor y mantenida en el tiempo respecto a los pacientes respondedores del Grupo B . (93% vs 43,75%,  $p < 0,0059$ ).
- No hubo diferencias clínica y estadísticamente significativas entre los valores de la EVA de los grupos B y C.

Respecto a la aparición de efectos secundarios, nosotros no encontramos o no constan la aparición de efectos adversos durante las instilaciones vesicales ni durante el periodo de seguimiento. En la literatura se recogen una incidencia mínima de efectos adversos leves como infecciones de tracto urinario no complicadas (0-14%), empeoramiento temporal de los síntomas post-instilación (0-11,3%), o dificultad para el sondaje vesical. (253)

## **TRATAMIENTO NEUROMODULADOR**

Los pacientes asignados a este grupo recibieron tratamiento con Neuroestimulación transforaminal de Raíces Sacras (ERS). La ERS es introducida en los años 80 como un procedimiento mínimamente invasivo. Previamente había sido aprobada por la FDA para el tratamiento sintomático de la vejiga hiperactiva refractaria, y para el manejo de retención urinaria de causa no obstructiva. (260) (261).

La implantación de dispositivos de ERS consta de dos fases. En la primera fase o test de prueba, se implanta uno o varios electrodos a nivel transforaminal, de forma percutánea y bajo anestesia local. Durante el periodo de prueba los pacientes portan un generador de impulsos externo. Si el test es exitoso, a los 15 días aproximadamente, se procede a la implantación quirúrgica del generador de impulsos definitivo a nivel subcutáneo, también bajo anestesia local con/sin sedación (Fase 2). (262).

En un metaanálisis llevado a cabo en 2016 se incluyeron datos de 583 pacientes, extraídos de 17 estudios y más de 400 artículos publicados. El 89% de los pacientes eran mujeres y la media de seguimiento había sido de 86 meses (desde la prueba de estimulación).

Como resultados primarios se estableció la mejoría del dolor monitorizado mediante el descenso total de la VAS respecto al nivel basal. La disminución de la EVA fue de 3.99 puntos (IC 95% -5.22 -2.72) respecto al valor basal. También se evaluó la mejoría de los síntomas urinarios mediante la reducción de los scores de ICPI (Interstitial Cystitis Symptoms Index) e ICSI (Interstitial Cystitis Problems Index). (263).

Otra variable primaria incluida fue la tasa de éxito de la fase test de ERS. De 258 pacientes analizados la media fue 84% (IC 95%, 76% a 91%).

Las variables secundarias evaluadas fueron la frecuencia, nocturia y vaciamiento vesical a lo largo de 24 horas. Tanto en los scores ICPI/ICSI como en síntomas la mejoría obtenida fue estadísticamente significativa. Nuestro estudio no evaluó la mejoría de la clínica urinaria como objetivo /respuesta al tratamiento.

En nuestro estudio 100 pacientes recibieron terapia de ERS, y 88 eran mujeres. El tiempo medio de seguimiento fue 81,13 meses (76, 46 meses para el grupo B y 60.11 meses para el grupo C, rango total de 12-189 meses)

Este periodo de seguimiento más largo frente a los grupos B y C puede explicarse por:

- Necesidad de la ERS de realizar revisiones trimestrales .
- Recambios de dispositivos no recargables.
- Reprogramaciones de dispositivos en el caso de fueran requeridas.

Un 15% de los pacientes del Grupo A no superaron la fase de prueba, bien por complicaciones técnicas durante el implante, o por fracaso o efectividad nula del tratamiento. Del total de pacientes con fase test fallida solo un 9% desarrollo una mejoría temporal de los síntomas, decidiéndose la no implantación del dispositivo permanente.

Los 85 pacientes que si pasaron a Fase 2 presentaron los siguientes resultados:

- Un 72.5% refirieron control total de los síntomas, un 12,5 % la mejoría fue temporal, el 15 % restante tuvieron control parcial del dolor
- Para el grupo general, La EVA media del Grupo A (4.2) fue menor respecto a la EVA media del grupo B (5.3) y el grupo C (7). ( $p < 0.0001$ )
- La puntuación medias de la EVA obtenida tras el primer mes de tratamiento en el subgrupo de los pacientes respondedores a ERS, también fue inferior (GAa 5.97) respecto a la observada en los pacientes con resultado exitoso y que no recibieron Neuromodulación (GBa 6.5, GCa 6.75).
- Esta tendencia se mantiene durante todos los meses de seguimiento, alcanzando las puntuaciones más bajas al 6º mes de tratamiento. (GAa 5.22, GBa 5.55, GCa 5.75).
- Tras el primer año de tratamiento todos los grupos de éxito presentaron unos valores de EVA similares. ( Media 4 SD 0.002, Mediana 4, Rango 3.9-4.1). En los controles anuales sucesivos tampoco hubo diferencias en los resultados, manteniéndose a través de todo el periodo de seguimiento.

#### *EFFECTIVIDAD (por Factores)*

##### Edad:

En el grupo con respuesta favorable a tratamiento neuromodulador, la mediana de edad fue significativamente inferior (48 años), respecto a los pacientes con respuesta parcial o con fracaso del tratamiento (56 y 57 años). Es decir, la estimulación de raíces sacras pierde efectividad con la edad.

Por otra parte, consideramos la edad como factor de riesgo independiente para los grupos que recibieron tratamiento endovesical, No se observaron diferencias de edad en los tratados con CS y AH en función de su tasa de respuesta.

##### IMC:

El sobrepeso se define como IMC 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>; y la obesidad es IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (264). Los tres grupos de la muestra general presentaron cifras de IMC similares (GGa 24.34, GGb 26.91, GGc 25.70).

En el análisis de subgrupos encontramos diferencias para los pacientes que recibieron tratamiento neuromodulador. El IMC en el grupo fracaso de ERS fue inferior (GAc 21.87,  $p < 0,0015$ ).

En el grupo que recibió tratamiento con ácido hialurónico y condrotín sulfato los pacientes respondedores presentaban un IMC medio inferior (GCa 19.96,  $p < 0.00052$ ) Podemos decir que los valores de IMC inferiores se asocian con tasas de éxito favorables en el tratamiento con AH+CS. Sin embargo, están relacionados con una respuesta no óptima a la terapia con ERS.

#### Sexo:

Los porcentajes de pacientes varones que recibieron tratamiento con ERS fueron superiores en los grupos fracaso y control temporal (GAb 12,5 % y GAc 21,42%) respecto a los hombres con respuesta favorable (GAa 5%); no obstante, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Para las mujeres no hubo diferencias importantes en dichos porcentajes.

En los grupos de pacientes que recibieron tratamiento intravesical no se encontraron diferencias. Podemos asegurar que el género no influye en la respuesta exitosa en ninguna de las modalidades terapéuticas para la cistopatía intersticial investigadas.

#### **Otros diagnósticos**

Las variaciones en los datos epidemiológicos antes observados están directamente relacionadas con la coexistencia de otras enfermedades. Tanto la forma ulcerativa como la no ulcerativa de IC/PBS pueden presentarse en pacientes con vulvodinia, dolor pélvico crónico, endometriosis, fibromialgia o síndrome de fatiga crónica, vejiga hiperactiva, cáncer vesical, etc. (265)

De hecho, dos estudios sugirieron que los pacientes con IC/PBS presentan un mayor riesgo de desarrollar patología neurológica, reumatológica, o enfermedades mentales. Con frecuencia, aparece depresión, fibromialgia ; aunque es difícil concluir el orden de presentación de las mismas. En ocasiones estas patologías no van asociadas a la IC/PBS, y más bien forman parte del diagnóstico diferencial (231) (266)

Un estudio retrospectivo de 2014 basado en 2.000 pacientes, tuvo como objetivo evaluar los costes y comorbilidades asociados a la cistopatía intersticial; además establecieron dos subgrupos: pacientes con úlceras de Hunner (UH), y otro subgrupo que carecía de dichas lesiones.

Observaron que los pacientes diagnosticados de CI presentaban un porcentaje del 24 % de comorbilidades asociadas, aproximadamente el doble que una muestra de población sin cistopatía intersticial (24 vs 11 % respectivamente). De estas patologías concomitantes, la más frecuente era síndrome ansioso, seguido de fibromialgia y depresión. Dentro de la muestra de pacientes afectados de CI, los pacientes con UH presentaban una proporción similar de comorbilidades frente a pacientes sin UH. (267)

Es interesante señalar que el gasto sanitario generado en este primer grupo fue más elevado. Parece evidente que los afectados de CI con lesiones tipo UH se benefician de un tratamiento quirúrgico y una prescripción médica más activa. (268)

Según los autores y en términos de incidencia, los pacientes sometidos a tratamiento para cistopatía intersticial presentaron una Odds Ratio mayor para el desarrollo de ciertas patologías. De esta manera, presentaron un riesgo tres veces superior frente a población sana de desarrollar vulvodinia, síndrome de colon irritable o síndrome de Sjogren. Al igual antes no hubo diferencias entre pacientes con y sin UH.

El estudio BACH (Boston Area Community Health Survey) realizado por Hall et al. consistió en un análisis demográfico transversal sobre una población de más de 5.000 pacientes que pretendió establecer asociaciones de IC/PBS con enfermedades intercurrentes y tratamientos médicos recibidos.

Observaron una fuerte relación de IC/PBS con depresión tanto en hombres como mujeres (Odds ratio 4.96 y 3.35). En la población femenina, destacaron los antecedentes quirúrgicos (histerectomía) así como la patología de tracto urinario (las infecciones de repetición del tracto urinario las infecciones fúngicas).

Respecto a las medicaciones, observaron asociación entre los pacientes hipertensos en tratamiento con Antagonistas del Calcio; y los pacientes insuficiencia cardiaca crónica en tratamiento con glicósidos cardiacos, sobre todo la digoxina.

La digital aumenta el potasio sérico mediante la inhibición de la bomba sodio/potasio en la membrana celular, aumentando la excreción renal de potasio (ión directamente implicado en la patofisiología de la IC/PBS).

El mecanismo por el que los antagonistas del calcio agravan los síntomas urológicos podría explicarse a la inhibición de las contracciones de la vejiga, impidiendo un completo vaciado vesical. (269)

Los fármacos identificados como protectores de IC/PBS fueron las hipolipemiantes tipo estatinas y las hormonas tiroideas.

Si bien el efecto de las hormonas o agonistas tiroideas no es del todo conocido, el de las estatinas puede explicarse por los beneficios documentados en el tratamiento de la fibrosis vesical (270).

(271).

En nuestro estudio observamos:

- Las pacientes nulíparas responden mejor al tratamiento con Neuromodulación.
- El tipo de parto no influye en la respuesta al tratamiento neuromodulador. Si bien el antecedente de parto está relacionado con fracaso del tratamiento con ERS, es independiente de las características del parto (eutócico o distócico).
- El hábito tabáquico está relacionada con fracaso en todos los tipos de tratamiento en el análisis de subgrupos.
- Un gran porcentaje de pacientes en todos los grupos de tratamiento presentaban síndrome ansioso depresivo, con mayor prevalencia en subgrupo de pacientes con respuesta parcial al tratamiento neuromodulador.
- Encontramos un gran porcentaje de pacientes con hipertensión arterial en el grupo de los respondedores a ERS.
- En los pacientes del grupo Neuromodulación predominaban los analgésicos de 1er nivel. Los pacientes sin tratamiento neuromodulador en los que los analgésicos recibidos eran de 2º o 3er nivel.

## **VI. CONCLUSIONES**



1. En los pacientes con síndrome de vejiga dolorosa tratados con neuromodulación se obtiene una tasa de éxito en el 40% de los casos, con respuesta mantenida a lo largo del tiempo, con un promedio de seguimiento de 112 meses, rango 53-189.
2. En los pacientes con síndrome de vejiga dolorosa que reciben ácido hialurónico endovesical se obtiene una tasa de éxito atribuible a la instilación en el 23.53% de los casos, con respuesta mantenida a lo largo del tiempo, con un promedio de seguimiento de 31.05 meses, rango 12-60.
3. En los pacientes con síndrome de vejiga dolorosa que reciben la combinación de condroitín sulfato más ácido hialurónico endovesical se obtiene una tasa de éxito atribuible a la instilación en el 15 % de los casos, y una respuesta parcial en un 51% de los casos, con respuesta mantenida a lo largo del tiempo, con un promedio de seguimiento de 63.11 meses, rango 12-168.
4. El género no influye en la respuesta exitosa en ninguna de las modalidades terapéuticas para la cistopatía intersticial investigadas.
5. La neuromodulación consigue tasas más elevadas de éxito en pacientes más jóvenes, mientras que en otros tratamientos la respuesta no se relaciona con la edad.
6. Un índice de masa corporal más elevado no se asocia a peor respuesta al tratamiento con la neuromodulación, a diferencia de otras modalidades terapéuticas.
7. En los pacientes con vejiga dolorosa tratados con neuromodulación: el estado de ánimo ansioso – depresivo se asocia más a respuesta parcial que a éxito o fracaso, la nuliparidad se asocia más a respuesta exitosa que a parcial o fracaso, el antecedente de parto eutócico se asocia más a fracaso que a éxito o a respuesta parcial y el hábito tabáquico se asocia más a fracaso que a éxito.



## **VII.BIBLIOGRAFÍA**



## Bibliografía

1. 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):242-9.
2. Gillenwater J, Wein A. 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.
3. Hanno P, Levin R, Monson F, Teuscher C, Zhou Z, Ruggieri M, et al. Diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol*. 1990;143(2):278-81.
4. Sant G. Interstitial cystitis. Sant G, editor. Philadelphia: Lippicott-Raven; 1997.
5. 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.
6. Forrest J, Vo Q. Observations on the presentation, diagnosis, and treatment of interstitial cystitis in men. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):26-9.
7. Hanno PM. Interstitial cystitis-epidemiology, diagnostic criteria, clinical markers. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 1:S3-8.
8. Leppilahti M, Tammela T, Huhtala H, Auvinen A. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*. 2002;168(1):139-43.
9. Curhan G, Speizer F, Hunter D, Curhan S, Stampfer M. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*. 1999 Feb;161(2):549-52. *J Urol*. 1999;161(2):549-52.
10. Novicki D, Larson T, Swanson S. Interstitial cystitis in men. *Urology*. 1998;52(4):621-4.
11. Held P, Hanno P, Wein A, Pauly M, editors. Epidemiology of interstitial cystitis: Incidence of interstitial cystitis from a national sample of urologists. NIH-NIDDK Workshop on Interstitial Cystitis; 1997; Bethesda.
12. Close C, Carr M, Burns M, Miller J, Bavendam T, Mayo M, et al. Interstitial cystitis in children. *J Urol*. 1996;156(2 Pt2):860-2.
13. Wein A. Ambulatory bladder monitoring: is it an advance? *J Urol*. 1998;160(6 (Pt1)):2310-1.
14. O'Leary M, Sant G, Jr FF, Whitmore K, Spolarich J. The Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index. *Urology*. 1997;49(5A Suppl):58-63.
15. Goin J, Olaleye D, Peters K, Steinert B, Habicht K, Wynant G. Psychometric analysis of the University of Wisconsin Interstitial Cystitis Scale: Implications for use in randomized clinical trials. *J Urol*. 1998;159:1085-90.

16. Parsons C, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol.* 1990 Jan;143(1):139-42. *J Urol.* 1990;143(1):139-42.
17. Nickel J, Emerson L, Cornish J. The bladder mucus (glycosaminoglycan) layer in interstitial cystitis. *J Urol.* 1993;149(716-718).
18. Wei D, Politano V, Lokeshwar V. Decreased glycosaminoglycan levels in interstitial cystitis: a reality or myth. *J Urol.* 1998;159(Supp):307.
19. Elbadawi A. Interstitial cystitis. A critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology.* 1997;49(5A Supp):14-40.
20. 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.
21. 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.
22. Christmas T, Rode J, Chapple C, Milroy E, Turner-Warwick R. Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;416(5):447-51.
23. Leppilahti M. Interstitial cystitis. An epidemiological, experimental and clinical study. [Academic Disertation]. Tampere: University of Tampere; 2002.
24. Anderson J, Parivar F, Lee G, Wallington T, MacIver A, Bradbrook R, et al. The enigma of interstitial cystitis--an autoimmune disease? *Br J Urol.* 1989;63(1):58-63.
25. Oravisto K. Interstitial cystitis as an autoimmune disease: a review. *Eur Urol.* 1980;6:10-3.
26. Yunus M. Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. *J Gend Specif Med.* 2002;5:42-7.
27. Duncan J, Schaeffer A. Do infectious agents cause interstitial cystitis? *Urology.* 1997;49(5A Supp):48-51.
28. Schilling J, Mulvey M, Hultgren S. Dynamic interactions between host and pathogen during acute urinary tract infections. *Urology.* 2001;57(Supp 6A):56-61.
29. Key S, Warren J. Is interstitial cystitis an infectious disease? *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):480-3.
30. Pang X, Cotreau-Bibbo M, Sant G, Theoharides T. Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1995;75(2):154-61.

31. Stein P, Ha T, Parson C. Estrogenic regulation of HSP90kD synthesis in rat urinary bladder. *Urol Res.* 2001;29(5):338-44.
32. 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.
33. Peeker R, Fall M. Interstitial cystitis--a time for revision of name and diagnostic criteria in the new millennium? *BJU Int.* 2002;89(6):637-8.
34. Held P, Hanno P, Wein A. Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno P, Staskin D, Krane R, editors. *Interstitial cystitis.* New York: Springer-Verlag; 1990. p. 29-48.
35. Sant G, Hanno P. Interstitial cystitis: current issues and controversies in diagnosis. *Urology.* 2001;57(6 Suppl 1):82-8.
36. Hunner G. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. *Boston Med Surg J.* 1915;172:660-4.
37. Messing E, Stamey T. Intertitial cystitis: Early diagnosis, pathology and treatment. *Urology.* 1978;12:381-92.
38. Wein A, Hanno P, Gillenwater J. Interstitial cystitis: an introduction to the problem. In: Hanno P, Staskin D, Krane R, editors. *Interstitial cystitis.* London, England: Springer-Verlag; 1990. p. 3-15.
39. Hanno P, Landis J, Matthews-Cook Y, Kusek J, Jr LN. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol.* 1999;161(2):553-7.
40. Chambers G, Fenster H, Cripps S, Jens M, Taylor D. An assessment of the use of intravesical potassium in the diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol.* 1999;162(3 Pt1):699-701.
41. Sant G. Interstitial cystitis. *Urology.* 1991;12(Monographs):37-63.
42. Hanno P. Diagnosis of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994;21:63-66. *Urol Clin North Am.* 1994;21(63-66).
43. Erickson D. Glomerulations in women with urethral sphincter deficiency: Report of two cases. *J Urol.* 1995;153:728-9.
44. Waxman J, Sulak P, Kuehl T. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol.* 1998;160:1663-7.
45. Theoharides T, Sant G. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology.* 1997;49(5A Supp):108-10.
46. Kirkemo A, Peabody M, Diokno A, Afanasyev A, Jr LN, Landis J, et al. Associations among urodynamic findings and symptoms in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology.* 1997;49(5A suppl):76-80.

47. Steinkohl W, Leach G. Urodynamic findings in interstitial cystitis. *Urology*. 1989;34(6):399-401.
48. Teichman J, Nielsen-Omeis B, McIver B. Modified urodynamics for interstitial cystitis. *Tech Urol*. 1997;3(2):65-8.
49. Parsons C, Stein P, Bidair M, Lebow D. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. *Neurourol Urodyn*. 1994;13(5):515-20.
50. Parsons C, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barne G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol*. 1998;159(6):1862-6.
51. Peecker R, Enerback L, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol*. 2000;163(3):1009-15.
52. Theoharides T, Pang X, Letourneau R, GR GS. Interstitial cystitis: a neuroimmunoendocrine disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:619-34.
53. García-Sánchez A, Padilla-Fernández B. Anatomía del suelo pélvico en la mujer. In: Lorenzo-Gómez M, editor. *Suelo Pelviano*. 1 ed. Salamanca2013. p. 11-31.
54. Netter F. Riñones, uréteres y vejiga urinaria. In: Salvat, editor. *Colección Ciba de ilustraciones médicas. IV*. Barcelona: Colección Ciba de ilustraciones médicas; 1979. p. 2-35.
55. Rouvière H, Delmas A. *Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional*. 10 ed. Barcelona: Masson; 2001.
56. Padilla-Fernández B, Lorenzo-Gómez M. Neurofisiología del suelo pelviano. In: Lorenzo-Gómez M, editor. *Suelo Pelviano*. 1 ed. Salamanca2013. p. 47-65.
57. MedlinePlus. Nervios en la pelvis Bethesda, MD A.D.A.M., Inc; 2011 [Available from: [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/19248.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/19248.htm).
58. González García J, Núñez Mora C, Angulo Cuesta J. Anatomía de la continencia. *Prostatectomía radical Atlas de técnica quirúrgica*. Madrid: Luzán 5; 2010. p. 69-80.
59. Girona L, Conejero J. Urología. In: Bonal-Falgas J, Domínguez-Gil-Hurtó A, Gamundi-Planas M, Napal-Lecumberri V, Valverde-Molina E, editors. *FARMACIA HOSPITALARIA. II*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2003. p. 1601-24.
60. Bors E, Comarr A. *Neurological Urology, Physiology of Micturition, Its Neurological Disorders and Sequelae*. Press UP, editor. Baltimore: University Park Press; 1971.

61. Martínez E, Busqués J, Arlandis S. Manual práctico sobre Incontinencia Urinaria. Indas L, editor. Madrid: Lab Indas; 1999. 441-53 p.
62. Areastematicas.com. BLOQUEO DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO EN EL DOLOR ONCOLÓGICO 2004 [Available from: <http://do.areastematicas.com/articulooriginal.php?id=13#top>].
63. Fall M, Baranowski A, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink E. Guía clínica sobre el dolor pélvico crónico. Williams, A D C. 2010.
64. Vela Navarrete R, Pérez Martínez FC, Cabrera Pérez J, Ramírez Pérez del Yerro M, González Enguita C. Duloxetina y otros antidepresivos tricíclicos: efectos farmacodinámicos en el tracto urinario inferior. Actas Urológicas Españolas. 2003;27:751-66.
65. Badía Sancho A. Nuevas perspectiva en el tratamiento farmacológico de la incontinencia de esfuerzo. In: González García J, Angulo Cuesta J, editors. Incontinencia urinaria de esfuerzo y reparación del suelo pélvico: Atlas de técnica quirúrgica. Madrid: Luzán 5; 2005. p. 19-34.
66. Bradley WE, Timm GW, Scott FB. Innervation of the detrusor muscle and urethra. Urol Clin North Am. 1974;1(1):3-27.
67. Fisiología miccional y correlación clínico-lesional en el paciente neurológico. In: Blasco Hernández P, Espinosa Olmedo FJ, García Pérez M, editors. Atlas de urodinámica. Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2005.
68. Conejero J, Carreras M, G GF. Control Neurofisiológico del Aparato Urinario Femenino. In: Vita L, editor. Uroginecología Segundo Seminario de Formación Continuada en Urología. Madrid: Laboratorios Vita; 1996. p. 24-34.
69. Elbadawi A. Autonomic muscular innervation of the vesical outlet and its role in micturition. In: Hinman (Jr) F, editor. Benign Prostatic Hypertrophy. New York: Springer Verlag; 1983. p. 330-48.
70. Anatomía de la erección. In: González García J, Núñez Mora C, Angulo Cuesta J, editors. Prostatectomía radical: Atlas de técnica quirúrgica. Madrid: Luzán 5; 2010. p. 87-96.
71. Romero Otero J, Domínguez Esteban M, Rodríguez Antolín A. Fundamentos anatómicos de la erección del pene. In: Cruz N, editor. Tratado de Andrología y Medicina Sexual. 2. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 480-9.
72. Muñoz-Duyos A, Montero J, Navarro A, del-Río C, García-Domingo MI, Marco C. Incontinencia fecal: neurofisiología y neuromodulación. Cir Esp. 2004;76(2):65-70.
73. del-Río C, Montero J. Exploración neurológica y neurofisiológica del suelo pelviano. Cir Esp. 2004;76(5):284-91.

74. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
75. Catala E, Reig E, Artes M, Aliaga L, Lopez JS, Segu JL. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain*. 2002;6(2):133-40.
76. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, De Andres J, Castellon JR. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ*. 2011;14(3):367-80.
77. Mantyselka PT, Kumpusalo EA, Ahonen RS, Takala JK. Direct and indirect costs of managing patients with musculoskeletal pain-challenge for health care. *Eur J Pain*. 2002;6(2):141-8.
78. Langley PC. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(2):463-80.
79. Rodriguez M, García A. Costes del dolor neuropático según etiología en las Unidades del Dolor en España. *Revista Sociedad Española del Dolor* 2007;6:404-15.
80. TORRALBA A, MIQUEL A, DARBA J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". . *Rev Soc Esp Dolor* [online]. 2014;vol.21(1):16-22.
81. Max MB. Clarifying the definition of neuropathic pain. *Pain*. 2002;96(3):406-7; author reply 7-8.
82. Derbyshire S. The IASP definition captures the essence of pain experience. . *Pain Forum*. 1999;8(2):106-9.
83. Anand K, CRAIG K. Newperspectives on the definition of pain. *Pain*. 1996;67:3-6.
84. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249.
85. MERSREY H. Classification of chronic pain. *Pain*, editor1986.
86. MERSKEY H, BoGOuR N. Classification of chronic Ram: Description of chronicPain Syndromes and Definitions of Pain Terms. IASP Press. 1994.
87. Dubner R. Basic mechanisms of pain associated with deep tissues. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69(5):607-9.
88. Foley KM. Pain syndromes and pharmacologic management of pancreatic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1988;3(4):176-87.
89. Meyer R, Campbell J, Raja S, Wall P, Melzack R. Peripheral neural mechanisms of nociception. *Textbook of Pain*. 1994;3rd edn.
90. Ness TJ, Gebhart GF. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain*. 1990;41(2):167-234.

91. Gili F, Gracia A. Dolor irruptivo: una entidad específica que precisa de un tratamiento adecuado. *Medicina paliativa*. 2001;8.2:109-12.
92. Badia X, Muriel C, Gracia A, Nunez-Olarte JM, Perulero N, Galvez R, et al. [Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(2):52-9.
93. Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain*. 2004;5(2):133-7.
94. Namukwaya E, Leng M, Downing J, Katabira E. Cancer pain management in resource-limited settings: a practice review. *Pain Res Treat*. 2011;2011:393404.
95. Ojeda Sahagún JL, Icardo de la Escalera JM. *Neuroanatomía humana: aspectos funcionales y clínicos*: Masson, Elsevier España; 2004. 308 p.
96. Westmoreland B, Benarroch E, Daude J, Reagan T, Sandok B. *Neurociencia médica: un enfoque a la anatomía, patología y fisiología por sistemas y niveles*. Little, Brown and Co. 1994:146 – 54.
97. Bear M, Connors B. *Neurociencia: exploración del cerebro*. 2da, editor: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
98. Melzack R, Wall P. *El desafío del dolor*. Nueva York 1983.
99. Aguggia M. Neurophysiology of pain. *Neurological Sciences*. *Neurological Sciences*. 2003;24(2):57-60.
100. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*. 2002;59(5 Suppl 2):S2-7.
101. Breivik H, Borchgrevink P, Allen S, Rosseland L, Romundstad L, Hals EB, et al. Evaluación del dolor. 101. 2008:17–24.
102. Dureja G. Pain Measurement and assessment. In *Handbook of Pain management*. Elsevier 2004;2:28-36.
103. Muralidhar J. *Clinical history*. ed s, editor: Paras Publishing; 2005.
104. Carlsson A. Aspectos de la fiabilidad y validez de la escala visual análoga. *Dolor*. 1983;16:87–101.
105. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45-56.
106. Price DA. Psychological adjustment and diabetic control. *Arch Dis Child*. 1988;63(2):220-1.
107. Downie W. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*. 1979;37:378-81.

108. Keele KD. The pain chart. *Lancet*. 1948;2(6514):6-8.
109. Janal MN, Clark WC, Carroll JD. Multidimensional scaling of painful electrocutaneous stimulation: INDSCAL dimensions, signal detection theory indices, and the McGill Pain Questionnaire. *Somatosens Mot Res*. 1993;10(1):31-9.
110. Monsalve V, Soriano J, Andrés J. Utilidad del Índice de Lattinen (IL) en la evaluación del dolor crónico: relaciones con afrontamiento y calidad de vida. . *Rev Soc Esp Dolor*. 2006;13(4):216-29.
111. Manchikanti L, Fellows B. Psychological screening in low back pain. *Low back pain diagnosis and treatment*. ASIPP publishing. 2002;11:167-75.
112. Kumar P, Vats A, Chandnan A. Psychosomatic evaluation of patients with cancer & trigeminal neuralgia pain. . *Ind J Pain*. 2000;14(2):24-7.
113. Fishbain DA. Approaches to treatment decisions for psychiatric comorbidity in the management of the chronic pain patient. *Med Clin North Am*. 1999;83(3):737-60.
114. Crockett DJ, Prkachin KM, Craig KD. Factors of the language of pain in patient and volunteer groups. *Pain*. 1977;4(2):175-82.
115. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain*. 1985;22(1):1-31.
116. Sharada J, Muralidhar J. Radiology. In textbook of pain management. Paras publishing. 2005;10:43-59.
117. Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282(3):236-7.
118. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1690-8.
119. Kavvadias T, Baessler K, Schuessler B. Pelvic pain in urogynaecology. Part I: evaluation, definitions and diagnoses. *Int Urogynecol J*. 2011;22(4):385-93.
120. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol*. 1996;87(1):55-8.
121. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):321-7.
122. Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. [Definitions, classifications and terminology of chronic pelvic and perineal pain]. *Prog Urol*. 2010;20(12):853-64.
123. Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic

pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol*. 2013;64(3):431-9.

124. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.

125. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl*. 1986;3(226):S1-226.

126. Kamdar, Mihir M. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. *Journal of Palliative Medicine* 2010;13(2):217-8.

127. 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):525-32.

128. GALVEZ R, RUIZ S, ROMERO J. Propuesta de nueva Escalera Analgésica para el dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;13(6):377-80.

129. Romero J, Gálvez R, Ruiz S. ¿Se sostiene la Escalera Analgésica de la OMS?. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2008;15(1):1-4.

130. Torres L, Calderón E, Pernía A, Vázquez JM, Micó J. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:289-90.

131. Díaz FP. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología*. 2005;28(3):33-7.

132. Paul G. *Spinal Cord Stimulation: Percutaneous Implantation Techniques*. Kreis, Scott Fishman. Oxford University Press. 2009.

133. Luis A. Técnicas intervencionistas para el manejo del dolor crónico. Editorial Glosa. 2011.

134. Gleason C. Electrophysiological fundamentals of neurostimulation. *World J Urol* 1991;9:110.

135. 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.

136. Bosch PC, Bosch DC. Treating interstitial cystitis/bladder pain syndrome as a chronic disease. *Rev Urol*. 2014;16(2):83-7.

137. Batra A. Interstitial Cystitis Update. *Infect Urol*. 1999;12(6):155-8.

138. Kuo HC, Chuang YC, Chancellor MB. Neurourology, diet, and painful bladder: highlights of the 37th annual conference of the international continence society, august 20-24, 2007, rotterdam, Netherlands. *Rev Urol.* 2008;10(1):70-2.
139. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol.* 2007;178(1):145-52.
140. Friedlander JI, Shorter B, Moldwin RM. Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU Int.* 2012;109(11):1584-91.
141. Osborne J. Wine, beer and spirits – do they trigger IC flares? A patient survey reveals surprising results. *IC Optimist* 2010;7:15 – 7.
142. Bird ET, Parker BD, Kim HS, Coffield KS. Caffeine ingestion and lower urinary tract symptoms in healthy volunteers. *NeuroUrol Urodyn.* 2005;24(7):611-5.
143. Jura YH, Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Caffeine intake, and the risk of stress, urgency and mixed urinary incontinence. *J Urol.* 2011;185(5):1775-80.
144. Bologna RA, Gomelsky A, Lukban JC, Tu LM, Holzberg AS, Whitmore KE. The efficacy of calcium glycerophosphate in the prevention of food-related flares in interstitial cystitis. *Urology.* 2001;57(6 Suppl 1):119-20.
145. Nguan C, Franciosi LG, Butterfield NN, Macleod BA, Jens M, Fenster HN. A prospective, double-blind, randomized cross-over study evaluating changes in urinary pH for relieving the symptoms of interstitial cystitis. *BJU Int.* 2005;95(1):91-4.
146. Chennamsetty A, Michael J, Ehlert, Kenneth M, Peters, Kim A, et al. Advances in Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17:454.
147. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Diokno AC. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2007;70(1):16-8.
148. Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol.* 2001;166(6):2226-31.
149. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, et al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol.* 2012;187(6):2113-8.
150. Ernst E, Resch K, Mills S. Complementary medicine: a definition. *Br J Gen Pract.* 1995;45:506–9.
151. O'Hare, Hoffmann A, Allen P, Gordon B, Salin L, Whitmore K. Interstitial cystitis patients' use and rating of complementary and alternative medicine therapies. *Int Urogynecol* 2013;24(6):977-82.

152. Ripoll E, Mahowald D. Hatha Yoga therapy management of urologic disorders. *World J Urol.* 2002;20(5):306-9.
153. Katayama Y, Nakahara K, Shitamura T, Mukai S, Wakeda H, Yamashita Y, et al. [Effectiveness of acupuncture and moxibustion therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis]. *Hinyokika Kyo.* 2013;59(5):265-9.
154. Rapkin AJ, Kames LD. The pain management approach to chronic pelvic pain. *J Reprod Med.* 1987;32(5):323-7.
155. Parsons CL, Koprowski PF. Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology.* 1991;37(3):207-12.
156. Papandreou C, Skapinakis P, Giannakis D, Sofikitis N, Mavreas V. Antidepressant drugs for chronic urological pelvic pain: an evidence-based review. *Advances in urology.* 2009;2009:797031.
157. Hanno P. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994;21:89-92.
158. Peters K. The diagnosis and treatment of interstitial cystitis. *Urol Nurs.* 2000;20(2):101-7.
159. Monks R. Psychotropics drugs. In: Wall P MR, editors., editor. *Livingston*1994. p. 963-91.
160. Parsons C, Benson G, Childs S, Hanno P, Sant G, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol.* 1993;150(3):845-8.
161. Teichman J, Nielsen-Omeis B. Potassium leak test predicts outcome in interstitial cystitis. *J Urol.* 1999;161(6):1791-4.
162. Riant T, Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. [Drug treatments in the therapeutic management of chronic pelvic and perineal pain]. *Prog Urol.* 2010;20(12):1095-102.
163. Emmungil H, Kalfa M, Zihni FY, Karabulut G, Keser G, Sen S, et al. Interstitial cystitis: a rare manifestation of primary Sjogren's syndrome, successfully treated with low dose cyclosporine. *Rheumatology international.* 2012;32(5):1215-8.
164. Evans RJ, Moldwin RM, Cossons N, Darekar A, Mills IW, Scholfield D. Proof of concept trial of tanezumab for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis. *J Urol.* 2011;185(5):1716-21.
165. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2001;87(3):207-12.

166. Nickel JC, Shoskes DA, Irvine-Bird K. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2010;76(4):799-803.
167. Zhang QH, Shen XC, Zhou ZS, Chen ZW, Lu GS, Song B. Decreased nanobacteria levels and symptoms of nanobacteria-associated interstitial cystitis/painful bladder syndrome after tetracycline treatment. *Int Urogynecol J*. 2010;21(1):103-9.
168. Jeong HJ. Effects of a Short Course of Oral Prednisolone in Patients with Bladder Pain Syndrome with Fluctuating, Worsening Pain despite Low-Dose Triple Therapy. *International neurourology journal*. 2012;16(4):175-80.
169. Soucy F, Gregoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol*. 2005;173(3):841-3; discussion 3.
170. Traut JL, Macdonald ES, Spangler ML, Saxena S. Montelukast for symptom control of interstitial cystitis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45(9):e49.
171. Kwon WA, Ahn SH, Oh TH, Lee JW, Han DY, Jeong HJ. Effect of low-dose triple therapy using gabapentin, amitriptyline, and a nonsteroidal anti-inflammatory drug for overactive bladder symptoms in patients with bladder pain syndrome. *International neurourology journal*. 2013;17(2):78-82.
172. Messing E, Stamey T. Interstitial cystitis, early diagnosis, pathology and treatment. *Urology*. 1978;12:381-92.
173. La-Rock D, Sant G. Intravesical chlorpactin for refractory interstitial cystitis. *Infect Urol*. 1995:151-7.
174. Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, 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(6):2090-4.
175. Probert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. Followup of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo. *J Urol*. 2008;179(2):552-5.
176. Gafni-Kane A, Botros SM, Du H, Sand RI, Sand PK. Measuring the success of combined intravesical dimethyl sulfoxide and triamcinolone for treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*. 2013;24(2):303-11.
177. Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis. *The Canadian journal of urology*. 2009;16(2):4536-40.
178. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol*. 2011;60(4):784-95.

179. Lee WC, Chuang YC, Lee WC, Chiang PH. Safety and dose flexibility clinical evaluation of intravesical liposome in patients with interstitial cystitis or painful bladder syndrome. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2011;27(10):437-40.
180. Lander EB, See JR. Intravesical instillation of pentosan polysulfate encapsulated in a liposome nanocarrier for interstitial cystitis. *American journal of clinical and experimental urology*. 2014;2(2):145-8.
181. Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd006113.
182. Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a prospective study. *Therapeutic advances in urology*. 2013;5(4):175-9.
183. Passavanti G. The use of the hyperbaric oxygenation therapy in urology. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*. 2010;82(4):173-6.
184. Tanaka T, Nitta Y, Morimoto K, Nishikawa N, Nishihara C, Tamada S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis resistant to conventional treatments: long-term results of a case series in Japan. *BMC urology*. 2011;11:11.
185. Aihara K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K, Yoshida K, Hirao Y. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009;16(12):947-52.
186. Baskin L, Tanagho E. Pelvic pain without pelvic organs. *J Urol*. 1992;147(3):683-6.
187. Hillelsohn JH, Rais-Bahrami S, Friedlander JI, Okhunov Z, Kashan M, Rosen L, et al. Fulguration for Hunner ulcers: long-term clinical outcomes. *J Urol*. 2012;188(6):2238-41.
188. Chong JT, Dolat MT, Klausner AP, Dragoescu E, Hampton LJ. The role of cystectomy for non-malignant bladder conditions: a review. *The Canadian journal of urology*. 2014;21(5):7433-41.
189. Rössberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. *Urology*. . 2007;70(4):638-42.
190. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Pelvic Floor Dysfunct. . *Urogynecol J* 2000;11(5):290-5.
191. Malec-Milewska M, Horosz B, Koleda I, Sekowska A, Kucia H, Kosson D, et al. Neurolytic block of ganglion of Walther for the management of chronic pelvic pain. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2014;9(3):458-62.

192. Hanno P, Andersson K, Birder L, Elneil S, Kanai A, Pontari M. Chronic pelvic pain syndrome/bladder pain syndrome: Taking stock, looking ahead: ICI-RS 2011. . *Neurourology and urodynamics*. 2012;31(3):375-83.
193. Jones I, Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation. *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care & Pain*. 2009.
194. Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. Electrical stimulation in interstitial cystitis. *J Urol*. 1980;123(2):192-5.
195. Fall M. Conservative management of chronic interstitial cystitis: transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection. *J Urol*. 1985;133(5):774-8.
196. Fall M, Lindstrom S. Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*. 1994;21(1):131-9.
197. Schneider MP, Tellenbach M, Mordasini L, Thalmann GN, Kessler TM. Refractory chronic pelvic pain syndrome in men: can transcutaneous electrical nerve stimulation help? *BJU Int*. 2013;112(2):E159-63.
198. Whitmore KE. Complementary and alternative therapies as treatment approaches for interstitial cystitis. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 1:S28-35.
199. Stoller M. Afferent nerve stimulation for pelvic floor dysfunction. *Eur Urol*. 1999;35:16.
200. McGuire EJ, Zhang SC, Horwinski ER, Lytton B. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol*. 1983;129(1):78-9.
201. *urología Aedee. Asociación española de enfermería en urología*. 2007.
202. Johanna M, E. Biemans, Michael R, Balken Mv. Efficacy and Effectiveness of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of PelvicOrgan Disorders: A Systematic Review. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.*;16:25–34.
203. Ayse I, Gungor UF, Cenk Y, Sule G, Onay Y. Randomized trial of long-term effects of percutaneous tibial nerve stimulation on chronic pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:291–8.
204. Gokyildiz S, Kizilkaya Beji N, Yalcin O, Istek A. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation therapy on chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(2):99-105.
205. Tirlapur SA, Vlismas A, Ball E, Khan KS. Nerve stimulation for chronic pelvic pain and bladder pain syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(8):881-7.
206. Srivastava D. Efficacy of sacral neuromodulation in treating chronic pain related to painful bladder syndrome/interstitial cystitis in adults. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28(4):428-35.

207. Maher CF, Carey MP, Dwyer PL, Schluter PL. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol*. 2001;165(3):884-6.
208. Rigauda D, Delavierre L, Sibert J. Labata Neurostimulation techniques in the therapeutic management of chronic pelvic and perineal pain. *Progrès en urologie*. 2010;20:1116—23.
209. Baxter C, Kim JH. Contrasting the percutaneous nerve evaluation versus staged implantation in sacral neuromodulation. *Curr Urol Rep*. 2010;11(5):310-4.
210. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46(4):489-91.
211. Catalá E. Manual del tratamiento del dolor. Publicaciones Permanyer. 2008.
212. Lorne M, Mendell. Computational functions of neurons and circuits signaling injury: relationship to pain behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;13(108):15596-601.
213. Kapural L, Narouze SN, Janicki TI, Mekhail N. Spinal cord stimulation is an effective treatment for the chronic intractable visceral pelvic pain. *Pain Med*. 2006;7(5):440-3.
214. Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int*. 2007;100(4):835-9.
215. Nizard J, Raoul S, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med*. 2012;14(77):237-46.
216. Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimul*. 2009;2(2):103-7.
217. Jonsson E, Coombs DW, Hunstad D, Richardson JR, Jr., von Reyn CF, Saunders RL, et al. Continuous infusion of intrathecal morphine to control acquired immunodeficiency syndrome-associated bladder pain. *J Urol*. 1992;147(3):687-9.
218. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva*. 2006 Nov;30(8):379-85.
219. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado [Internet]. 2014.
220. Lukban JC, Parkin JV, Holzberg AS, Caraballo R, Kellogg-Spatt S, Whitmore KE. Interstitial cystitis and pelvic floor dysfunction: a comprehensive review. *Pain Med*. 2001;2(1):60-71.

221. Nickel JC. Interstitial cystitis: a chronic pelvic pain syndrome. *Med Clin North Am.* 2004;88(2):467-81, xii.
222. Proano A, Garde G, Garrido G, Mazza O. [ESSIC criteria for the diagnosis of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) and comparison with the NIDDK criteria]. *Archivos espanoles de urologia.* 2013;66(2):206-14.
223. Dell JR, Mokrzycki ML, Jayne CJ. Differentiating interstitial cystitis from similar conditions commonly seen in gynecologic practice. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2009;144(2):105-9.
224. Chung MK, Jarnagin B. Early identification of interstitial cystitis may avoid unnecessary hysterectomy. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons.* 2009;13(3):350-7.
225. Konkle KS, Berry SH, Elliott MN, Hilton L, Suttorp MJ, Clauw DJ, et al. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study. *J Urol.* 2012;187(2):508-12.
226. (Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of cases. *The Boston Medical and Surgical Journal.* 1915;172(18):660-4.
227. Hand JR. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *J Urol.* 1949;61(2):291-310.
228. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology.* 1978;12(4):381-92.
229. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L, Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol.* 1999;161(2):553-7.
230. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-7.
231. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol.* 2005;173(1):98-102; discussion
232. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol.* 1999;161(2):549-52.
233. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol.* 1995;154(6):2035-7; discussion 7-8.
234. Ibrahim IA, Diokno AC, Killinger KA, Carrico DJ, Peters KM. Prevalence of self-reported interstitial cystitis (IC) and interstitial-cystitis-like symptoms among adult women in the community. *International urology and nephrology.* 2007;39(2):489-95.

235. Payne CK, Joyce GF, Wise M, Clemens JQ. Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *J Urol*. 2007;177(6):2042-9.
236. 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.
237. Sant GR, Hanno PM. Interstitial cystitis: current issues and controversies in diagnosis. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):82-8.
238. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2004;63(1):17-21.
239. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp MJ, Clemens JQ. 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(1):141-5.
240. Parsons JK, Kurth K, Sant GR. Epidemiologic issues in interstitial cystitis. *Urology*. 2007;69(4 Suppl):5-8.
241. Peters KM, Killinger KA, Ibrahim IA. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2009;73(2):258-62.
242. 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 9.
243. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2(2):175-84.
244. Serrano-Atero, Caballero, Cañas A, García-Saura, Serrano-Álvarez, Prieto J. Pain assessment (I). . *REVISTA-SOCIEDAD ESPANOLA DEL DOLOR*. 2002;9(2):94-108.
245. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *The Canadian journal of urology*. 2002;9(1):1454-8.
246. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol*. 1994;73(5):504-7.
247. Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJ. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1997;79(2):168-71.
248. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2005;39(2):143-7.

249. Boucher WS, Letourneau R, Huang M, Kempuraj D, Green M, Sant GR, et al. Intravesical sodium hyaluronate inhibits the rat urinary mast cell mediator increase triggered by acute immobilization stress. *J Urol*. 2002;167(1):380-4.
250. 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(3):393-7; discussion 7.
251. Rooney P, Srivastava A, Watson L, Quinlan LR, Pandit A. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis. *Acta biomaterialia*. 2015;19:66-75.
252. Lai MC, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013;20(2):203-7.
253. 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. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2016;39(4):1618-25.
254. Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, et al. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int*. 2009;103(1):56-60.
255. Tornero JI, Olarte H, Escudero F, Gómez G. Experiencia a largo plazo con condroitín sulfato sódico en pacientes con síndrome de vejiga dolorosa. *Actas Urológicas Españolas*. 2013;37(8):523-6.
256. Buckley MS, Washington S, Laurent C, Erickson DR, Bhavananadan VP. Characterization and immunohistochemical localization of the glycoconjugates of the rabbit bladder mucosa. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1996;330(1):163-73.
257. Porru D, Campus G, Tudino D, Valdes E, Vespa A, Scarpa RM, et al. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. *Urologia internationalis*. 1997;59(1):26-9.
258. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi RL, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2008;19(7):943-7.
259. Gulpinar O, Kayis A, Suer E, Gokce MI, Guclu AG, Arikan N. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2014;8(9-10):E610-4.

260. Kohli N, Rosenblatt PL. Neuromodulation techniques for the treatment of the overactive bladder. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2002;45(1):218-32.
261. van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama a Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol*. 2007;178(5):2029-34.
262. Zhang P, Zhang JZ, Wu LY, Niu HQ, Yang YB, Zhang XD. [Short-term outcome of sacral neuromodulation on refractory interstitial cystitis/pelvic pain syndrome]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2016;96(48):3875-8.
263. Wang J, Chen Y, Chen J, Zhang G, Wu P. Sacral Neuromodulation for Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: a Global Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):11031.
264. Bray G. *The Battle of the Bulge: A History of Obesity Research*, Dorrance, . Pittsburgh, Pensilvania. USA.: Dorrance Pub.; 2007. 847 p.
265. Buffington CA. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol*. 2004;172(4 Pt 1):1242-8.
266. Wu EQ, Birnbaum H, Mareva M, Parece A, Huang Z, Mallett D, et al. Interstitial Cystitis: Cost, treatment and co-morbidities in an employed population. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):55-65.
267. Tung A, Hepp Z, Bansal A, Devine EB. Characterizing Health Care Utilization, Direct Costs, and Comorbidities Associated with Interstitial Cystitis: A Retrospective Claims Analysis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2017;23(4):474-82.
268. Anger JT, Zabihi N, Clemens JQ, Payne CK, Saigal CS, Rodriguez LV. Treatment choice, duration, and cost in patients with interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J*. 2011;22(4):395-400.
269. Library TMMOM. *Urinary Incontinence 2008*. 2008.
270. Mills IW, Crossland A, Patel A, Ramonas H. Atorvastatin treatment for men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *Eur Urol*. 2007;52(2):503-9.
271. Hall SA, Link CL, Pulliam SJ, Hanno PM, Eggers PW, Kusek JW, et al. The relationship of common medical conditions and medication use with symptoms of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol*. 2008;180(2):593-8.
272. Hunter KF, Glazener CM, Moore KN. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):Cd001843.



## **VIII. ANEXOS**



**ANEXO 1****Abreviaturas utilizadas en el texto**

ADN	Acido Desoxirribonucleico
AUA	American Urological Association
CPH	Cáncer de próstata hereditario
CUMS	Cistouretrografía miccional seriada
DHT	Dihidrotestosterona
EAU	European Association of Urology
ETR	Ecografía transrectal convencional
FDA	Food and Drug Administration
FDG	18-Fluordesoxiglucosa
GR	Grado de recomendación
H <sub>2</sub> O	Agua
HBP	Hipertrofia benigna de próstata
HDR	High-dose rate
hK2	Kalicleína Humana Glandular 2
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICIQ-UI SF	International Consultation On Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form
ICS	International Continence Society
IGF-I	Insuline-like Growth Factor I
IGF-II	Insuline-like Growth Factor II
IGRT	Radioterapia guiada por imagen
IMC	Índice de Masa Corporal
IMRT	Radioterapia externa de intensidad modulada
ITU	Infección del Tracto Urinario Inferior
IU	Incontinencia urinaria
IUE	Incontinencia urinaria de esfuerzo
IUM	Incontinencia urinaria masculina
LDR	Low-dose rate
NE	Nivel de evidencia
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONI	Observatorio Nacional de Incontinencia
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
Pabd	Presión abdominal
Pdet	Presión del detrusor
Pves	Presión vesical
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIA	Proliferative inflammatory atrophy
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia
PARA	Prostatctomía Radical Abierta
PRR	Prostatectomía Radical Retropúbica
PRL	Prostatectomía Radical Laparoscópica

PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAD	Densidad de PSA
PTFE	Politetrafluoroetileno
RAO	Retención aguda de orina
RM	Resonancia Magnética
RPM	Residuo postmiccional
RR	Riesgo Relativo
RSP	Rehabilitación del suelo pelviano
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia externa
RTUP	Resección Transuretral de Próstata
SD	Desviación Estándar
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
TC	Tomografía computarizada
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta
TNM	Tumor-Ganglios-Metástasis
TR	Tacto rectal
TVP	Trombosis Venosa Profunda
VPP	Valor Predictivo Positivo

## ANEXO II

### Leyenda de tablas

Tabla 1: Criterios diagnósticos NIKKD.

Tabla 2: Índice de síntomas y problemas para cistitis intersticial de O’Leary-Sant.

Tabla 3: Situación actual del dolor crónico en España.

Tabla 4: Listados de términos utilizados sobre el dolor.

Tabla 5: Clasificación del dolor según la IASP.

Tabla 6: Clasificación de nocirreceptores desde el punto de vista neuroquímico.

Tabla 7: Definiciones de terminología relacionada con el dolor pélvico crónico.

Tabla 8: Clasificación de la EAU de los síndromes de dolor genitourinario crónico.

Tabla 9: Parámetros de estimulación confugurables en el GIE.

Tabla 10: Alimentos irritantes en la vejiga dolorosa.

Tabla 11: Esquema del manejo terapéutico de la cistopatía intersticial.

Tabla 12: Edad en GA, GB, GC.....

Tabla 13: Edad en GAa, GAb, GAc.....

Tabla 14: Edad en GBa, GBb, GBc.....

Tabla 15: Edad en GCa, GCb, GCc.....

Tabla 16: Distribución de variables en grupo GG.....

Tabla 17: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGa y GGb

Tabla 18: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGa y GGc.....

Tabla 19: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGb y GGc.....

Tabla 20: Distribución de variables en grupo GAa, GBa, GCa.....

Tabla 21: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GBa.....

Tabla 22: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GCa.....

Tabla 23: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GCa.....

Tabla 24: Distribución de variables en grupo GA.....

Tabla 25: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GAb.....

Tabla 26: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAa y GAc.....

Tabla 27: Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GAb y GAc.....

Tabla 28: Distribución de variables en grupo GB.....

Tabla 29. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GBb.....	
Tabla 30. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GBa y GBc.....	
Tabla 31. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GGb y GGc.....	
Tabla 32. Distribución de variables en grupo GC.....	
Tabla 33. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GCa y GCb.....	
Tabla 34. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GCa y GCc.....	
Tabla 35. Comparación de variables y condiciones en el grupo de pacientes en el grupo GCb y GCc.....	
Tabla 36. IMC en GGa, GGb, GGc.....	
Tabla 37. IMC en GGa, GGb, GGc.....	
Tabla 38. IMC en GGa, GGb, GGc.....	
Tabla 39. IMC en GCa, GCb, GCc.....	
Tabla 40. Tiempo en GGa, GGb, GGc.....	
Tabla 41. Tiempo en GAa, GBa, GGa.....	
Tabla 42. Tiempo en GAa, GAb, GAc.....	
Tabla 43. Tiempo en GBa, GBb, GBc.....	
Tabla 44. Tiempo en GCa, GCb, GCc.....	
Tabla 45. Escala visual analógica en GGa, GGb, GGc.....	
Tabla 46. Escala visual analógica en GAa, GBa, GCa.....	
Tabla 47. Escala visual analógica en GGa, GGb, GGc.....	
Tabla 48. Escala visual analógica en GAa, GBa, GCa.....	
Tabla 49. Escala visual analógica en GGa, GGb, GGc.....	
Tabla 50. Escala visual analógica en GAa, GAb, GAc.....	
Tabla 51. Escala visual analógica en GAa, GAb, GAc.....	
Tabla 52. Escala visual analógica en GAa, GAb, GAc.....	
Tabla 53. Escala visual analógica en GBa, GBb, GBc.....	
Tabla 54. Escala visual analógica en GBa, GBb, GBc.....	
Tabla 55. Escala visual analógica en GBa, GBb, GBc.....	
Tabla 56. Escala visual analógica en GCa, GCb, GCc.....	
Tabla 57. Escala visual analógica en GCa, GCb, GCc.....	
Tabla 58. Escala visual analógica en GGa, GGb, GGc.....	
Tabla 59. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.....	
Tabla 60. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GGa y GGb.	
Tabla 61. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GGa y GGc.	
Tabla 62. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GGb y GGc.	
Tabla 63. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con resultado éxito	
Tabla 64. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GBa	
Tabla 65. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GCa.	
Tabla 66. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GCa.	
Tabla 67. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con resultado fracaso.....	
Tabla 68. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAc y GBc.	

- Tabla 69. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAc y GCc.  
Tabla 70. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBc y GCc.  
Tabla 71. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A  
Tabla 72. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GAb  
Tabla 73. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAa y GAc  
Tabla 74. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GAb y GAc  
Tabla 75. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B.....  
Tabla 76. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBb..  
Tabla 77. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBc  
Tabla 78. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBb y GBc.  
Tabla 79. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo C  
Tabla 80. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GCa y GCb.  
Tabla 81. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GCa y GCc.  
Tabla 82. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GCb y GCc



## ANEXO III

### Leyenda de figuras

- Figura 1: Ilustración de la distribución de los plexos nerviosos en la pelvis
- Figura 2: Esquema de inervación del sistema nervioso autónomo.
- Figura 3: Esquema de los centros de control de la micción(272)...
- Figura 4: Esquema del control neurofisiológico de la micción
- Figura 5. Circuitos neurológicos miccionales, número 1. ....
- Figura 6. Circuitos neurológicos miccionales, número 2. ....
- Figura 7. Circuitos neurológicos miccionales, número 3. ....
- Figura 8. Circuitos neurológicos miccionales, número 4. ....
- Figura 9. Rutas del dolor ascendentes y descendentes. ....
- Figura 10. Liberación de productos químicos en daño de tejido. ....
- Figura 11. Escala Visual Analógica. ....
- Figura 12. Escala Visual Analógica numérica. ....
- Figura 13. Escala Visual Analógica verbal. ....
- Figura 14. Escalera analgésica de la OMS
- Figura 15. Estimulación sacra transforaminal en S3. El electrodo presenta un sistema de anclajes que evitan la movilización o migración del sistema
- Figura 16. Sistema de estimulación de raíces sacras. El esquema muestra el generador implantado en la región glútea tras el éxito de la fase de prueba.
- Figura 17. Esquema ilustrando algunas de las principales interacciones entre diferentes niveles del sistema nociceptivo. ....
- Figura 18. La teoría del control de puerta del Dolor.....
- Figura 19. Escala visual analógica. ....
- Figura 20. Distribución de la edad en la muestra general. ....
- Figura 21. Distribución de la edad. ....
- Figura 22. Distribución de la edad en la muestra general, grupo GA.....
- Figura 23. Distribución de la edad.
- Figura 24. Media de la edad.
- Figura 25. Distribución de la edad en la muestra general, grupo GB. ....
- Figura 26. Distribución de la edad. ....
- Figura 27. Media de la edad. ....
- Figura 28. Distribución de la edad en la muestra general, grupo GC. ....
- Figura 29. Distribución de la edad. ....
- Figura 30. Media de la edad. ....
- Figura 31. Distribución del IMC en la muestra general. ....
- Figura 32. Distribución del IMC. ....
- Figura 33. Media del IMC. ....
- Figura 34. Distribución del IMC en la muestra general. ....
- Figura 35. Distribución del IMC. ....
- Figura 36. Media del IMC. ....
- Figura 37. Distribución del IMC en la muestra general. ....
- Figura 38. Distribución del IMC. ....
- Figura 39. Media del IMC. ....
- Figura 40. Distribución del IMC en la muestra general. ....
- Figura 41. Distribución del IMC. ....
- Figura 42. Media del IMC.....

Figura 43. Distribución del tiempo en la muestra general. ....	
Figura 44. Distribución del tiempo. ....	
Figura 45. Media del tiempo. ....	
Figura 46. Distribución del tiempo en la muestra general. ....	
Figura 47. Distribución del tiempo. ....	
Figura 48. Media del tiempo. ....	
Figura 49. Distribución del tiempo en la muestra general. ....	
Figura 50. Distribución del tiempo. ....	
Figura 51. Media del tiempo. ....	
Figura 52. Distribución del tiempo en la muestra general. ....	
Figura 53. Distribución del tiempo.....	
Figura 54. Media del tiempo. ....	
Figura 55. Distribución del tiempo en la muestra general.....	
Figura 56. Distribución del tiempo. ....	
Figura 57. Media del tiempo. ....	
Figura 58. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 59. Distribución de escala visual analógica. ....	
Figura 60. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 61. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.....	
Figura 62. Distribución de escala visual analógica. ....	
Figura 63. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 64. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 65. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 66. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 67. Distribución de EVA. ....	
Figura 68. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 69. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 70. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 71. Valor promedio en la escala EVA en controles anuales de seguimiento en los éxitos.	
Figura 72. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 73. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 74. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.	
Figura 75. Distribución de escala visual analógica. ....	
Figura 76. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 77. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 78. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 79. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 80. Media de escala visual analógica.....	
Figura 81. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.....	
Figura 82. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 83. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.....	
Figura 84. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 85. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 86. Distribución de la escala visual analógica.	
Figura 87. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 88. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general. ....	
Figura 89. Media de escala visual analógica. ....	
Figura 90. Distribución de la escala visual analógica en la muestra general.	
Figura 91. Media de escala visual analógica.	

