

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO”

Requisito previo para optar por el Título de Médica

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Armijo Soria, Lisbeth Mariela

Tutora: Dra. Esp.Parra Rosero, Andrea Catalina

Ambato – Ecuador

Mayo, 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:
“ CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO” desarrollado por Armijo Soria Lisbeth Mariela , estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, mayo del 2025

LA TUTORA



Parra Rosero, Andrea Catalina

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión "**CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO**", como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, mayo del 2025

LA AUTORA



Armijo Soria, Lisbeth Mariela

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Parra Rosero Andrea Catalina con CC: 1714041173 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025



.....

Parra Rosero Andrea Catalina

CC: 1714041173

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Armijo Soria Lisbeth Mariela con CC: 0202233904 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025



.....

Armijo Soria, Lisbeth Mariela

C.C 0202233904

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el artículo científico: "**CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO**", de Lisbeth Mariela Armijo Soria, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, mayo 2025

Parar su constancia firma

……

Presidente

....…… ..……..

1er Vocal 2 do Vocal

Revista Multidisciplinaria Arbitrada de Investigación Científica
ISSN: 2588 - 0659

CRT-MQRinvestigar-UIO-V_9_1_ART_e198
Quito (Ecuador), 2025-01-26

CERTIFICATION

MQR® editorial certifies, that this article:

Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: Diagnosis and pharmacological and non-pharmacological treatment

Cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa: Diagnóstico y tratamiento farmacologico y no farmacologico

PEER REVIEW - "Aceptada para su publicación después de superar un proceso de doble revisión ciega externa"
Fechas de recepción: Fechas de recepción: 21-ENE-2025 aceptación: 21-FEB-2025 publicación: 15-MAR-2025

Authors:

Armijo-Soria, Mariela Lisbeth
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA
Universidad Técnica de Ambato
Ambato-Ecuador
larmijo3904@uta.edu.ec
https://orcid.org/0000-0002-7523-806X

Parra-Rosero, Andrea Catalina
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Dra. Esp. Urología
Docente de la carrera de Medicina
Ambato-Ecuador
ac.parra@uta.edu.ec
https://orcid.org/0000-0001-6262-3682

Published: Vol. 9 Núm. 1 (2025): Revista Científica MQRinvestigar: pag. 01-26
DOI: https://doi.org/10.56048/MQR20225.9.1.2025.e198
Indexado en **Latindex 2.0** ISSN-L **2588-0659**

http://www.investigarmqr.com/

Cordially yours,
MQRInvestigar - Director

Firmado electrónicamente por:
MARCO ANTONIO QUINTANILLA ROMERO

Dr. Marco Quintanilla R.
Director

DEDICATORIA

Con profundo amor y gratitud, dedico este artículo de revisión a mis padres, quienes han sido mi mayor fortaleza e inspiración. Su apoyo incondicional, sacrificio y confianza en mí me han impulsado a seguir adelante y a superar cada desafío en el camino hacia esta meta tan significativa en mi vida. Gracias a su guía y motivación, he crecido tanto personal como profesionalmente.

Asimismo, dedico este logro a mi esposo, quien ha sido un pilar esencial en mi vida. Su amor, comprensión y compañía inquebrantable en cada momento han sido una fuente constante de fortaleza para culminar con éxito esta etapa. También, quiero compartir este logro con mis hermanos, abuelos, tíos, suegros y cuñados, cuyo cariño y aliento han sido un respaldo invaluable en este proceso. Gracias a todos por creer en mí, por acompañarme y por ser una parte fundamental de este camino. Este triunfo no es solo mío, sino también de ustedes.

Lisbeth Armijo

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios por bendecirme en cada etapa de este camino de formación profesional. A mi familia, por su apoyo incondicional y por siempre creer en mí.

Expreso mi sincera gratitud a mi tutora, la Dra. Esp. Andrea Parra, por su invaluable apoyo y por estar siempre atenta para guiarme en el desarrollo exitoso de este trabajo. También agradezco a mis profesores, quienes, con sus consejos, conocimientos y amistad, contribuyeron a mi crecimiento académico y personal.

Finalmente, extiendo mi agradecimiento a la Universidad Técnica de Ambato por abrirme sus puertas y brindarme la oportunidad de formarme en sus aulas. ¡Muchas gracias!

Lisbeth Armijo

“CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO”

RESUMEN

Introducción: La cistitis intersticial (IC/BPS) es una enfermedad inflamatoria crónica no bacteriana que causa dolor persistente y síntomas urinarios crónicos, afectando significativamente la calidad de vida. La enfermedad tiene un componente psicológico importante, con altas tasas de depresión y ansiedad, lo que subraya la necesidad de comprender mejor sus mecanismos patogénicos y métodos de diagnóstico. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica actualizada (2020-2024) sobre cistitis intersticial y su diagnóstico y tratamiento. Se consultaron 38 fuentes, incluyendo metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Las bases de datos empleadas fueron Google Scholar, PubMed, The New England, ELSEVIER, Wiley Online Library y Dialnet, utilizando términos clave en inglés. Se excluyeron estudios previos a 2020, información duplicada o no relevante a los objetivos. **Resultados:** Los biomarcadores urinarios están emergiendo como herramientas diagnósticas prometedoras, aunque aún necesitan validación clínica. La cistoscopia sigue siendo una herramienta clave para la identificación de lesiones específicas, como las úlceras de Hunner, pero su sensibilidad es limitada. En cuanto al tratamiento, se destacan las terapias farmacológicas (pentosán polisulfato sódico y amitriptilina), que han mostrado resultados mixtos y efectos secundarios. Los tratamientos intravesicales, como el dimetilsulfóxido (DMSO) y la terapia de glicosaminoglicanos, también han mostrado eficacia limitada. **Discusión:** La cistitis intersticial sigue siendo una enfermedad compleja, y su manejo es desafiante debido a la falta de tratamientos definitivos y los efectos secundarios de las terapias actuales. Las opciones farmacológicas no siempre son efectivas, y los tratamientos intravesicales requieren procedimientos invasivos. **Conclusiones:**
El diagnóstico de IC/BPS sigue siendo complicado debido a la falta de marcadores específicos. Las terapias no farmacológicas, como la modificación de la dieta y el manejo del estrés, son esenciales y pueden complementar los tratamientos farmacológicos, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVES: CISTITIS INTERSTICIAL; SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA; SÍNDROME DE DOLOR VESICAL; TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO; TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO

ABSTRACT

Introduction: Interstitial cystitis (CI/BPS) is a chronic nonbacterial inflammatory disease that causes persistent pain and chronic urinary symptoms, significantly affecting quality of life. The disease has an important psychological component, with high rates of depression and anxiety, which underscores the need to better understand its pathogenic mechanisms and diagnostic methods. **Methodology:** An updated literature review (2020-2024) was carried out on interstitial cystitis and its diagnosis and treatment. We consulted 35 sources, including meta-analyses, systematic reviews, and clinical trials. The databases used were Google Scholar, PubMed, The New England, ELSEVIER, Wiley Online Library and Dialnet, using key terms in English. Studies prior to 2020, duplicate information or information not relevant to the objectives were excluded. **Results:** Urinary biomarkers are emerging as promising diagnostic tools, although they still need clinical validation. Cystoscopy remains a key tool for the identification of specific lesions, such as Hunner's ulcers, but its sensitivity is limited. In terms of treatment, pharmacological therapies (pentosan polysulfate sodium and amitriptyline) stand out, which have shown mixed results and side effects. Intravesical treatments, such as dimethyl sulfoxide (DMSO) and glycosaminoglycan therapy, have also shown limited efficacy. Discussion: Interstitial cystitis remains a complex disease, and its management is challenging due to the lack of definitive treatments and the side effects of current therapies. Pharmacological options are not always effective, and intravesical treatments require invasive procedures. **Conclusions:**
The diagnosis of HF/BPS remains complicated due to the lack of specific markers. Non-pharmacological therapies, such as diet modification and stress management, are essential and can complement pharmacological treatments, improving patients' quality of life.

KEYWORDS: INTERSTITIAL CYSTITIS; PAINFUL BLADDER SYNDROME; BLADDER PAIN SYNDROME; PHARMACOLOGICAL TREATMENT; NON-PHARMACOLOGICAL TREATMEN

INTRODUCCIÓN

La cistitis intersticial, es una enfermedad crónica que se manifiesta principalmente por dolor vesical y frecuencia urinaria aumentada, sin presencia de infección u otra condición patológica causante (Chueh et al., 2023; Colemeadow et al., 2020). Este tipo de dolor pélvico, que afecta predominantemente a mujeres, se caracteriza por síntomas urinarios como disuria, polaquiuria y tenesmo, persistiendo por un periodo superior a seis semanas con urocultivos negativos documentados (Garzon et al., 2020; Quentin Clemens et al., 2022).

Los síntomas asociados con la cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical generan un deterioro considerable en la calidad de vida de las pacientes, manifestando altas tasas de trastornos depresivos y ansiedad que se correlacionan con la gravedad de los síntomas (Fischer-Grote et al., 2022).

Si bien en los últimos años se han producido avances en el conocimiento de los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la heterogeneidad de los estudios ha dificultado obtener conclusiones firmes sobre las mejores estrategias de manejo clínico y las opciones terapeúticas de esta enfermedad (Quentin Clemens et al., 2022).

Los objetivos planteados en este trabajo buscan analizar el estado actual del conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento de la cistitis intersticial, para resumir la mejor evidencia disponible que ayude a optimizar el manejo clínico de estos pacientes, mediante una revisión sistemática de la literatura reciente sobre los avances en el diagnóstico, las terapias farmacológicas y los enfoques no farmacológicos para el manejo sintomático de la cistitis intersticial con lesiones de Hunner. (Garzon et al., 2020; Li et al., 2022; Quentin Clemens et al., 2022).

La finalidad de esta revisión es sintetizar los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento farmacológico y no farmacológico disponibles para el manejo de la cistitis intersticial con lesiones de Hunner. El desarrollo de este trabajo tuvo como objetivos específicos revisar la bibliografía actual para identificar las características clínicas y los criterios diagnósticos predominantes de la cistitis intersticial, con la finalidad de determinar los aspectos clave en el diagnóstico de esta patología. Además, resumir, mediante una revisión sistemática de la literatura existente, la efectividad de las distintas opciones terapéuticas farmacológicas para el tratamiento sintomático de la cistitis intersticial. Así mismo, Detallar la eficacia de diversas opciones terapéuticas no farmacológicas en el manejo de los síntomas y la mejora de la calidad de vida en pacientes con cistitis intersticial, a través del análisis de múltiples artículos científicos.

METODOLOGÍA

Para la estructuración y elaboración del artículo, se realizó una revisión bibliográfica actualizada en relación con los objetivos y el tema central, cabe recalcar que la información sobre el tema fue extensa; por lo cual, tomo como criterios de inclusión la fecha de publicación a partir del año 2020 hasta el año 2024. Se consultó un total de 38 fuentes bibliográficas, entre ellos, metaanálisis, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, estudios experimentales, guías y ensayos clínicos controlados aleatorizados; relacionados con el tema “Cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa: Diagnóstico y tratamiento farmacológico y no farmacológico”. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda fueron Google scholar, PubMed, The New England, ELSEVIERWile Online Library y dialnet.

Toda la información utilizada en esta presentación fue publicada inglés con el objetivo de delimitar la extensión de la información encontrada. Por otro lado, se excluyó la información, que no estaba acorde a los objetivos planteados, información duplicada o con fecha de publicación menor al año 2020.

RESULTADOS

Epidemiología

La cistitis intersticial es una condición compleja que depende de factores regionales, étnicos y de género (Li et al., 2022). En los Estados Unidos, la prevalencia en mujeres se encuentra entre el 2,7% y el 6,5% (Fischer-Grote et al., 2022). En Asia, se estima que cerca de 261 de cada 100,000 mujeres coreanas experimentan cistitis intersticial, mientras que, en Japón, la prevalencia es similar, alrededor del 0,027%. (Dayem et al., 2020; Li et al., 2022).

Esta prevalencia también varía significativamente entre géneros, manteniendo una proporción de aproximadamente 4:1 a favor del género femenino, subrayando el desproporcionado impacto de esta enfermedad en las mujeres (Fischer-Grote et al., 2022; Poletajew et al., 2024). En la población general, la tasa de morbilidad de la cistitis intersticial oscila entre 0,26% y 12,6% (Kim et al., 2020). En Latinoamérica y Ecuador no existen datos disponibles sobre esta enfermedad.

Etiología y fisiopatología

La etiología de la cistitis intersticial es incierta y probablemente multifactorial. Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos, que varían según el subtipo, basados en estudios experimentales y observaciones clínicas. En el caso de la cistitis intersticial con lesiones de Hunner, se incluyen factores como la disfunción de la barrera urotelial, la inflamación, alteraciones neurológicas, cambios en el microbioma y autoinmunidad (Dayem et al., 2020; Li et al., 2022).. Además, se considera que las infecciones del tracto urinario (ITU), que pueden ocurrir a una edad temprana, son una de las causas agravantes y pueden

predisponer al desarrollo de cistitis intersticial en la edad adulta (Dayem et al., 2020)..

Las lesiones de Hunner, también conocidas como úlceras de Hunner, son lesiones inflamatorias que afectan toda la superficie de la pared de la vejiga. Se caracterizan por un área vascularizada concéntrica y enrojecida que, tras la distensión de la vejiga, provoca la división del urotelio y el sangrado, lo que evidencia la fragilidad de los vasos sanguíneos (Abreu-Mendes et al., 2022).

Disfunción de la barrera urotelial e inflamación

En la cistitis intersticial con lesiones de Hunner, varios mecanismos fisiopatológicos subyacen a la enfermedad, centrados principalmente en la disfunción de la barrera urotelial. Esta barrera es esencial para proteger contra sustancias irritantes y patógenos en la orina, incluye células uroteliales como las células paraguas y una capa de glicosaminoglicanos (GAG) que forman una barrera hidrofílica. La integridad de esta barrera se asegura mediante uniones estrechas que incluyen proteínas como ocludinas, claudinas, ZO-1 y JAM-1 (Van Ginkel et al., 2024).

En la cistitis intersticial, la pérdida de las uniones celulares y la degradación de la capa GAG aumentan la permeabilidad epitelial, lo que permite la infiltración de sustancias nocivas y desencadena respuestas inflamatorias, además de la sobreexpresión de factores angiogénicos como VEGF y PD-ECGF (Colemeadow et al., 2020; Ueda et al., 2021). Estos cambios también provocan la liberación de moléculas de adhesión y el factor de crecimiento transformante beta, favoreciendo la angiogénesis. La infiltración de células inflamatorias y la liberación de citocinas y quimiocinas sensibilizan las vías aferentes de la vejiga, especialmente las fibras tipo C, lo que intensifica síntomas como el dolor y la urgencia (Colemeadow et al., 2020; Ueda et al., 2021).

Alteraciones nerviosas

Las alteraciones nerviosas, se evidencia por un incremento en la inervación simpática y una reducción del tono parasimpático. Estudios han confirmado una disfunción significativa del sistema nervioso autónomo en pacientes con cistitis intersticial y síndrome de dolor vesical (IC/BPS), manifestada principalmente por cambios en la inervación de la vejiga (Ueda et al., 2021).

Alteración del microbioma urinario

Un microbioma urinario desequilibrado puede contribuir a la inflamación persistente en la vejiga, lo que a su vez puede exacerbar los síntomas de IC/BPS. La alteración de la flora bacteriana normal puede llevar a una disminución de las especies protectoras y un aumento de patógenos potenciales, alterando la homeostasis urogenital y fomentando un estado proinflamatorio (Bhide et al., 2020).

Los estudios sobre el rol de los lactobacilos en la cistitis intersticial (CI/BPS) son contradictorios. Algunos indican que las personas con CI/BPS tienen una menor diversidad en su microbioma urinario y un aumento de especies de Lactobacillus, lo que se correlaciona con un incremento de citoquinas inflamatorias, sugiriendo que estos microorganismos podrían contribuir a la inflamación y gravedad de la enfermedad. También se ha observado la posible influencia de hongos como Candida y Saccharomyces en los brotes de síntomas (Shoemaker & Kim, 2021). Por otro lado, otros estudios sugieren que una disminución de lactobacilos podría estar asociada con la patología de CI/BPS, aunque la evidencia al respecto es limitada y no concluyente (Bhide et al., 2020).

Autoinmunidad

Existe una fuerte conexión entre autoinmunidad y cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical (CI/BPS), especialmente en casos con lesiones de Hunner. Se ha observado que la denudación urotelial y las respuestas inmunitarias exacerbadas en estos pacientes podrían estar relacionadas con una autoinmunidad contra el tejido de la vejiga, respaldada por la presencia de autoanticuerpos antiuroteliales (Akiyama et al., 2020). Además, los pacientes con IC/BPS muestran altos títulos de autoanticuerpos en suero y vejiga, lo que sugiere un componente autoinmune en su patogénesis. También se ha encontrado una relación entre trastornos vesicales y enfermedades autoinmunes sistémicas (como síndrome de Sjögren, lupus y tiroiditis autoinmune), lo que podría implicar mecanismos patogénicos comunes, evidenciado por depósitos de inmunoglobulina y complemento en el tejido de la vejiga (Akiyama et al., 2020).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del síndrome de dolor vesical/cistitis intersticial (IC/BPS) tiende a variar; inicialmente, los síntomas pueden ser leves y esporádicos, pero tienden a intensificarse a medida que avanza la enfermedad. Se caracteriza por un dolor punzante y principalmente ubicado en la región suprapúbica, que puede irradiarse hacia las regiones inguinal, perineal, vaginal, rectal y/o lumbosacra (Lopez & Mangır, 2021). Este dolor se intensifica durante el llenado vesical y típicamente se alivia con el vaciamiento de la vejiga. Además, la condición se acompaña de otros síntomas urinarios como como urgencia, frecuencia y nicturia (Abreu-Mendes et al., 2022).

La presentación clínica del síndrome de dolor vesical/cistitis intersticial (IC/BPS) tiende a variar; inicialmente, los síntomas pueden ser leves y esporádicos, pero tienden a intensificarse a medida que avanza la enfermedad. Se caracteriza por un dolor punzante y principalmente ubicado en la región suprapúbica, que puede irradiarse hacia las regiones inguinal, perineal, vaginal, rectal y/o lumbosacra (Lopez & Mangır, 2021). Este dolor se intensifica durante el llenado vesical y

típicamente se alivia con el vaciamiento de la vejiga. Además, la condición se acompaña de otros síntomas urinarios como como urgencia, frecuencia y nicturia (Abreu-Mendes et al., 2022).

Diagnóstico

La identificación del síndrome de vejiga dolorosa es compleja debido a la ausencia de una prueba diagnóstica definitiva o "gold standard". Los estudios recomiendan que la historia clínica (inicio, duración, factores inductores relacionados con el estilo de vida y síntomas), el examen físico, el análisis de orina, el urocultivo, la citología y la cistoscopia son esenciales en la evaluación de los pacientes con BPS/IC(Dayem et al., 2020).

Historia clínica y examen físico

El diagnóstico se fundamenta en la aplicación de criterios clínicos que incluyen la exclusión de otras condiciones con síntomas similares, como infecciones del tracto urinario, cálculos vesicales y uso de medicamentos (ketamina) que podrían confundir el diagnóstico. Se debe indagar sobre la presencia de síntomas exacerbados por el estrés, la ingesta de ciertos alimentos o la actividad sexual, lo cual es esencial para el diagnóstico diferencial (Quentin Clemens et al., 2022). Una vez descartadas estas condiciones, el diagnóstico se apoya en la identificación de síntomas cardinales como el dolor vesical que empeora con el llenado de la vejiga y se alivia al vaciarla, la urgencia miccional y un incremento en la frecuencia urinaria, todos ellos en ausencia de uropatógenos identificables (Colemeadow et al., 2020).

En el examen físico es fundamental evaluar el abdomen, la pelvis y los genitales. Se recomienda también una valoración músculo esquelética y neurológica del piso pélvico para detectar sensibilidad y puntos gatillo. Durante la palpación de la región pélvica, se pueden identificar áreas de dolor, particularmente focalizadas en la vejiga. Además, en algunos casos, el examen puede revelar sensibilidad o dolor al presionar la pared abdominal inferior, indicativo de una posible inflamación vesical (Van Ginkel et al., 2024).

Exámenes de laboratorio

Los exámenes de laboratorio deben incluir análisis y cultivos de orina, pruebas de infecciones de transmisión sexual y citología urinaria en aquellos considerados con alto riesgo de malignidad urotelial. Además, el urocultivo es crucial para detectar infecciones bacterianas de baja carga que no se identifican mediante pruebas de orina estándar. A pesar de que la cistitis intersticial no es causada por una infección bacteriana, el urocultivo ayuda a excluir otras causas de los síntomas urinarios, como infecciones ocultas que podrían emular o exacerbar los síntomas de IC. Por tanto, esta prueba se recomienda para asegurar un diagnóstico preciso y descartar otras etiologías antes de confirmar

un caso de cistitis intersticial, permitiendo un manejo clínico más específico y dirigido (Colemeadow et al., 2020; Quentin Clemens et al., 2022).

Biomarcadores

La identificación de biomarcadores potenciales como factor inhibidor de macrófagos (MIF), Factor de Crecimiento Neural (NGF), Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) en muestras de orina ha ganado atención en el diagnóstico de la cistitis intersticial debido a su relevancia fisiopatológica, pero todavía no han sido aceptados por falta de estudios.

La presencia del factor inhibidor de macrófagos (MIF), indica que los niveles de MIF urinario son significativamente más altos en pacientes con lesiones de Hunner comparados con controles y pacientes sin estas lesiones. Generalmente, los niveles de MIF en la orina de individuos sanos están por debajo de 10 ng/mL. Los estudios han mostrado que los pacientes con cistitis intersticial y lesiones de Hunner pueden presentar niveles elevados, a menudo superiores a 15-20 ng/mL.(Kim et al., 2020; Neuhaus et al., 2021).

El Factor de Crecimiento Neural (NGF) ha sido asociado con la hipersensibilidad nociceptiva, reflejando los mecanismos de dolor crónico que caracterizan esta condición, lo que subraya la importancia de los avances en la detección de biomarcadores como el NGF para entender mejor la dinámica del dolor en la cistitis intersticial. En individuos sin dolor crónico, los niveles de NGF suelen ser bajos, por debajo de 2 pg/mL. Los pacientes con cistitis intersticial pueden mostrar niveles aumentados, generalmente superiores a 5-10 pg/mL.I(Jiang et al., 2022; Kim et al., 2020).

El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular VEGF, conocido por su papel en la angiogénesis, ha mostrado correlaciones con la angiogénesis aberrante en los tejidos submucosos de la vejiga, lo que podría indicar un camino patológico activo en pacientes con esta enfermedad (Abreu-Mendes et al., 2022). La presencia y niveles de estos biomarcadores en la orina se correlacionan efectivamente con los síntomas de los pacientes, proporcionando un potencial marcador diagnóstico y terapéutico para el síndrome de vejiga dolorosa. En personas sanas, los niveles de VEGF en orina suelen estar por debajo de 50 pg/mL. Se ha observado que los pacientes con cistitis intersticial pueden tener niveles elevados, por encima de 100 pg/mL, en casos severos o asociados a angiogénesis aberrante (Abreu-Mendes et al., 2022).

Cistoscopia

La cistoscopia es una herramienta diagnóstica fundamental en la evaluación de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, permitiendo la inspección directa de la vejiga para identificar alteraciones patognomónicas como las úlceras de Hunner y las glomerulaciones, que son pequeñas hemorragias

submucosas (Garzon et al., 2020; Quentin Clemens et al., 2022). Aunque estos signos son indicativos del trastorno, su presencia varía significativamente entre los pacientes, manifestándose solo en una fracción de ellos, lo que limita la sensibilidad diagnóstica de la cistoscopia (Yu et al., 2024).

Las lesiones de Hunner se caracterizan por un área vascularizada concéntrica enrojecida que, tras la distensión de la vejiga, provoca la división del urotelio y el sangrado. El sangrado puede explicarse por la angiogénesis que conduce a la glomerulación, que es evidencia de fragilidad de los vasos sanguíneos (Abreu-Mendes et al., 2022).Es crucial examinar la mucosa vesical desde el comienzo del llenado, porque las lesiones de Hunner pueden volverse menos visibles poco después de que la vejiga se expanda. Dichas lesiones se identifican más fácilmente usando la cistoscopia con tecnología de imagen de banda estrecha (Homma et al., 2020).

Tratamiento

Actualmente, no existe una cura definitiva para esta condición. Diversas alternativas terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, han demostrado cierto beneficio para aliviar los síntomas. Sin embargo, las opciones disponibles son limitadamente efectivas y con frecuencia conllevan efectos adversos, lo que destaca la urgente necesidad de desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces (Quentin Clemens et al., 2022). Generalmente, se comienza con modificaciones en el estilo de vida, seguidas por el uso de medicamentos y terapias de apoyo. La cirugía se considera una opción final si lo anterior no resulta efectivo. (Imamura et al., 2020).

Tratamiento no farmacológico

Este tratamiento es la primera línea de manejo para el síndrome de dolor vesical/cistitis intersticial (IC/BPS) (Garzon et al., 2020a). Entre las terapias no farmacológicas se encuentran modificaciones en el estilo de vida como, nutrición**,** manejo del estrés psicológico y fisioterapia. (Colemeadow et al., 2020).

Las recomendaciones nutricionales para la cistitis intersticial se centran en varios aspectos dietéticos específicos. En primer lugar, se sugiere evitar alimentos y bebidas que puedan actuar como irritantes de la vejiga, como consumo de café, té, alcohol, chocolate y alimentos picantes (Garzon et al., 2020b). Esta medida permite identificar qué alimentos o bebidas específicos pueden afectar a cada individuo. Además, ajustar la dieta y la ingesta de líquidos ayuda a normalizar la frecuencia de micción. (Gordon, 2023).

Los trastornos psicológicos afectan a la percepción del dolor y la gravedad de los síntomas en pacientes con IC/BPS, por esta razón se debe incluir evaluaciones psicológicas regulares y tratamientos dirigidos a las comorbilidades

psicológicas, como la depresión. Además, el manejo del estrés a través de terapias cognitivo-conductuales, técnicas de relajación y otras intervenciones psicológicas debe ser una parte integral del tratamiento (Fischer-Grote et al., 2022).

La terapia física, especialmente mediante masajes específicos de la musculatura pélvica, se ha consolidado como un componente esencial en el tratamiento de la cistitis intersticial. Estos masajes ayudan a aliviar la tensión en el suelo pélvico, lo cual puede disminuir la frecuencia de las contracciones involuntarias del detrusor y la urgencia urinaria, síntomas comunes de esta condición. Al reducir la presión sobre la vejiga, se puede aumentar la capacidad vesical y disminuir la sensibilidad ante la inflamación y el dolor.(Van Ginkel et al., 2024; van Reijn-Baggen et al., 2022).Además, estudios han demostrado que realizar ejercicios de relajación del suelo pélvico, como llevar las rodillas al pecho, recostarse con las piernas abiertas o hacer cuclillas, junto con el entrenamiento vesical, mejora los síntomas al prolongar los intervalos entre micciones y aumentar el volumen de orina por micción (Garzon et al., 2020).

Tratamiento farmacológico:

La farmacoterapia oral para IC/BPS representa una terapia de segunda línea que debe combinarse con tratamientos no farmacológicos (Garzon et al., 2020). Entre los medicamentos empleados se encuentran el pentosano polisulfato sódico, antidepresivos, y terapia intravesical. También se puede recurrir a inyecciones de toxina botulínica para bloquear la conexión nerviosa en los músculos de la vejiga, lo que ayuda a relajarla (Imamura et al., 2020).

Pentosán polisulfato

El pentosán polisulfato es un análogo semisintético de la heparina que contribuye a la regeneración de los glicosaminoglicanos (GAG) en la capa protectora del urotelio ((Colemeadow et al., 2020).Ha demostrado mejorías significativas en síntomas como dolor y frecuencia urinaria (Garzon et al., 2020; Grigoryan et al., 2022; Mukhopadhyay et al., 2022).La dosis recomendada para adultos consiste en tomar una cápsula de 100 mg de Pentosano Polisulfato Sódico (PPS) por vía oral, tres veces al día, lo que suma un total de 300 mg diarios (Rosenberg et al., 2021). La efectividad del tratamiento con PPS debe ser revisada cada seis meses. Si no se observa mejoría tras seis meses desde el inicio del tratamiento, se debe considerar la suspensión de este. En cambio, si hay una respuesta positiva, el tratamiento debe continuar indefinidamente mientras se sostenga dicha respuesta. Dentro de sus efectos secundarios está diarrea, vómitos, sangrado rectal y pérdida de cabello. (Garzon et al., 2020). Aunque está autorizado para el tratamiento de BPS/IC, la evidencia es contradictoria y los informes recientes de eventos adversos oftálmicos con exposición a largo plazo pueden limitar su uso(Colemeadow et al., 2020).

Amitriptilina

Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, interactúan con diversos patrones de receptores de neurotransmisores y son los más investigados para el tratamiento de IC/BPS. Actúan bloqueando la recaptación de serotonina y noradrenalina, así como los receptores de histamina 1 y acetilcolina (Colemeadow et al., 2020). Se cree que sus efectos anticolinérgicos pueden aliviar los síntomas de urgencia y frecuencia, mientras que la modulación de la recaptación de neurotransmisores podría ofrecer un alivio del dolor. Los estudios han mostrado una mejora de síntomas en entre el 50% y el 70% de los pacientes tratados con amitriptilina en comparación con el placebo. Sin embargo, la efectividad del tratamiento está estrechamente ligada a la dosis administrada y se acompaña de efectos secundarios, como boca seca(Imamura et al., 2020). La amitriptilina puede iniciarse en dosis bajas, de 10 o 25 mg, y aumentarse gradualmente hasta 75 a 100 mg, según la tolerancia del paciente (Akiyama et al., 2020b; Lopez & Mangır, 2021). Aunque dosis entre 25 mg y 100 mg han mostrado mejoría clínica en hasta el 63% de los pacientes, la mayoría no logra tolerar o alcanzar la dosis terapéutica necesaria debido a una alta incidencia de efectos secundarios, que pueden afectar hasta al 79% de ellos (Garzon et al., 2020).

Terapia intravesical

Los tratamientos con medicamentos intravesicales son de tercera línea y se realizan mediante la administración directa del agente terapéutico en la vejiga a través de un catéter. Esta administración se combina típicamente con una hidrodistensión de baja presión y corta duración. Los fármacos se aplican en altas concentraciones dentro de la vejiga para aumentar la biodisponibilidad y minimizar los efectos secundarios (Colemeadow et al., 2020; Garzon et al., 2020)
.

Dimetilsulfóxido

El régimen de tratamiento intravesical de Dimetilsulfóxido **(**DMSO) es el único tratamiento intravesical aprobado por la FDA, y está diseñado para maximizar la exposición local a la terapia mientras se minimizan los efectos secundarios (Colemeadow et al., 2020; Yoshimura et al., 2022). El DMSO ejerce una combinación de efectos antiinflamatorios, disolución de colágeno, relajación del músculo liso y bloqueo nervioso de la vejiga(Garzon et al., 2020). Un estudio realizado en Japón, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 50 ml de Dimetilsulfóxido al 50% o placebo cada dos semanas durante un total de seis sesiones a lo largo de 12 semanas. Se encontró una mejoría significativa en los pacientes con IC de tipo Hunner tratados con Dimetilsulfóxido comparados con placebo (Yoshimura et al., 2022).

Glicosaminoglicanos

La terapia de reemplazo de glicosaminoglicanos (GAG), mediante instilaciones intravesicales de pentosano polisulfato sódico, ácido hialuronico y sulfato de condroitina, tiene como objetivo restaurar la barrera protectora del urotelio, que se ve comprometida en esta patología lo que puede resultar en una reducción de los síntomas dolorosos (Hashemi et al., 2020; Poletajew et al., 2024).

El Pentosano Polisulfato Sódico (PPS), un análogo de la heparina, se emplea no solo en la administración oral mencionada anteriormente, sino también como medicamento intravesical destinado a restaurar directamente la capa de GAG(Tseng et al., 2020).Un ensayo controlado aleatorizado por Bade et al. incluyó a 20 pacientes con CI, quienes recibieron instilaciones intravesicales de PPS (300 mg en 50 ml de NaCl al 0,9%) o placebo dos veces por semana durante 3 meses, seguido de autocateterismo en casa. Los resultados mostraron que el 40% del grupo de PPS y el 20% del grupo placebo experimentaron una mejoría significativa de los síntomas. Después de 18 meses, el 80% del grupo de PPS y el 40% del grupo placebo reportaron una mejoría subjetiva. Sin embargo, la administración intravesical de PPS es controvertida debido a su incomodidad y a que algunos estudios sugieren que no es significativamente más efectiva que la administración oral.(Grigoryan et al., 2022)

Existen evidencias que respaldan el uso de sulfato de condroitina y ácido hialurónico, solos o en combinación, como tratamientos eficaces para el IC/BPS(Tseng et al., 2020). En el estudio realizado por Gulpinar y coautores, se incluyeron 42 pacientes con síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial (BPS/CI), quienes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con ácido hialurónico intravesical o sulfato de condroitina. Los pacientes recibieron 120 mg de ácido hialurónico o 80 mg de sulfato de condroitina en un régimen específico: cada 7 días durante las primeras 4 semanas, luego cada 2 semanas en el segundo mes, y finalmente cada 4 semanas durante el tercer y cuarto mes. La duración total de la observación fue de 6 meses. El sulfato de condroitina mostró mayores mejoras que el ácido hialurónico en el número de micciones por día y nicturia (Poletajew et al., 2024).

Toxina botulínica A

La toxina botulínica A ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de trastornos del tracto urinario inferior, gracias a su capacidad para inhibir la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina y relajar el músculo liso minimizando las sensaciones dolorosas de la cistitis intersticial (Hung & Kuo, 2022; Kuo, 2022). Debido a estas propiedades, al menos el 50% de los pacientes han experimentado una disminución significativa del dolor. Este beneficio resulta especialmente relevante en el manejo de condiciones dolorosas como la cistitis intersticial, donde investigaciones recientes han destacado la eficacia de la toxina botulínica A para mejorar la calidad de vida de los pacientes (Jiang et al., 2022; Kuo, 2022).

La aplicación de toxina botulínica A en el trígono vesical se justifica debido a la alta densidad de nociceptores en esta región de la vejiga, lo que contribuye al alivio del dolor en pacientes con BPS/CI. Desde 2004, múltiples estudios han demostrado que una dosis de 100 unidades es eficaz y segura para controlar el dolor en pacientes refractarios a tratamientos conservadores. Además de reducir el dolor, las inyecciones en el trígono también mejoran la frecuencia urinaria diurna y nocturna, la capacidad vesical máxima y la calidad de vida general. Sin embargo, la duración del efecto de la toxina botulínica A es limitada, generalmente no excede los 12 meses, lo que a menudo requiere inyecciones repetidas para mantener los beneficios (Abreu-Mendes et al., 2022).

Es esencial informar a los pacientes que van a recibir una inyección de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) acerca de los posibles efectos secundarios, como el aumento del residuo postmiccional (PVR) y la posible retención urinaria aguda. También es importante educarlos sobre la necesidad de realizar autocateterismo intermitente limpio tras la inyección de BoNT-A (Jiang et al., 2022).

Otros tratamientos

Los inhibidores de los receptores de histamina, como la cimetidina y la hidroxicina, han sido estudiados en el tratamiento de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa (CI/SBV), aunque su uso es limitado debido a la evidencia contradictoria y a los efectos adversos asociados. Por otro lado, los antiinflamatorios no esteroideos (Colemeadow et al., 2020), como piroxicam, han mostrado mejorar los síntomas cuando se usan en combinación con otros medicamentos, aunque los beneficios desaparecen al suspender el tratamiento (Akiyama et al., 2020).

Terapias de apoyo

Neuromodulación sacra

La neuromodulación es recomendada por las principales guías internacionales como tratamiento de cuarta línea en pacientes con síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial (SVB/CI) sin lesiones de Hunner tras el fracaso de los tratamientos farmacológicos conductuales, orales e intravesicales, incluida la hidrodistensión (Padilla-Fernández et al., 2022).

La estimulación nerviosa sacra, un método innovador que equilibra hipotéticamente los impulsos excitadores e inhibidores desde y hacia los órganos pélvicos en los centros sacro y suprasacro mediante la estimulación de los nervios aferentes en la pelvis. Este procedimiento, implica la implantación de un dispositivo de estimulación en las raíces nerviosas sacras, interfiere con las señales de dolor enviadas al cerebro, aliviando así el dolor crónico de manera efectiva. (Greig et al., 2023). El éxito de la modulación se evalúa en función de la

reducción de síntomas como el dolor, la urgencia y la frecuencia urinaria, lo que puede variar entre los pacientes.

Cirugía

El tratamiento quirúrgico se considera como última opción para casos de síntomas graves que impactan considerablemente la calidad de vida y no responden a otros tratamientos disponible. Las opciones quirúrgicas incluyen la cistectomía supratrigonal parcial con cistoplastia de aumento y la derivación urinaria, con o sin cistectomía. Se ha encontrado que la cistectomía supratrigonal parcial mejora el dolor, los síntomas urinarios y la calidad de vida (Garzon et al., 2020a; Homma et al., 2020).

DISCUSIÓN

La cistitis intersticial (IC/BPS) es una enfermedad crónica inflamatoria no bacteriana que afecta considerablemente el bienestar de los pacientes, causando dolor persistente y síntomas urinarios crónicos (Colemeadow et al., 2020; Koven & Herschorn, 2022; Kuo, 2022; Quentin Clemens et al., 2022; Van Ginkel et al., 2024). La naturaleza compleja de la enfermedad, que incluye un fuerte impacto psicológico con altas tasas de depresión y ansiedad, resalta la necesidad de explorar mecanismos patogénicos más allá de las infecciones urinarias comunes (Fischer-Grote et al., 2022).

El diagnóstico de IC/BPS requiere un proceso detallado, que incluye historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio y cistoscopia (Dayem et al., 2022; Quentin Clemens et al., 2022). Recientemente, los biomarcadores urinarios, como el factor inhibidor de macrófagos (MIF), el factor de crecimiento neural (NGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), emergen como herramientas prometedoras para mejorar el diagnóstico, proporcionando un enfoque no invasivo para evaluar la actividad patológica y la inflamación. Sin embargo, su implementación clínica aún requiere validación (Abreu-Mendes et al., 2022; Jhang et al., 2022; Kim et al., 2020; Neuhaus et al., 2021). Si resultan ser efectivos, podrían ofrecer una alternativa más al diagnóstico actual.

La cistoscopia es una herramienta diagnóstica clave en la evaluación de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, ya que permite la inspección directa de la vejiga y la identificación de signos patognomónicos como las úlceras de Hunner y las glomerulaciones (Garzon et al., 2020b; Quentin Clemens et al., 2022). Aunque estos signos son fundamentales para el diagnóstico, no están presentes en todos los pacientes, lo que limita la sensibilidad diagnóstica de la cistoscopia y resalta la necesidad de métodos complementarios para un diagnóstico más completo (Yu et al., 2024).

El manejo de la cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical sigue siendo un desafío debido a la falta de una cura definitiva y a la limitada eficacia de las

opciones terapéuticas disponibles que frecuentemente conllevan efectos adversos. El tratamiento comienza típicamente con modificaciones en el estilo de vida y puede avanzar hacia intervenciones farmacológicas y quirúrgicas si las medidas menos invasivas no son efectivas(Imamura et al., 2020; Quentin Clemens et al., 2022).

En cuanto al tratamiento farmacológico, las opciones incluyen terapias orales y tratamientos intravesicales. El pentosán polisulfato sódico, ampliamente utilizado, ha mostrado resultados mixtos y se ha asociado con efectos adversos, lo que limita su uso prolongado(Colemeadow et al., 2020). Por otro lado, la amitriptilina ha demostrado beneficios en el alivio del dolor y la reducción de la urgencia, aunque su efectividad está estrechamente relacionada con la dosis administrada y los efectos secundarios limitan su tolerabilidad (Imamura et al., 2020).

Los tratamientos intravesicales, como el dimetilsulfóxido (DMSO) y la terapia de reemplazo de glicosaminoglicanos (GAG), buscan maximizar la exposición del agente terapéutico a la vejiga mientras minimizan los efectos secundarios sistémicos (Colemeadow et al., 2020; Yoshimura et al., 2022). Aunque han mostrado cierta eficacia, la incomodidad del procedimiento y la variabilidad en la respuesta del paciente siguen siendo barreras para su uso rutinario. Estos tratamientos representan una tercera línea terapéutica y, aunque efectivos en algunos casos, requieren procedimientos invasivos como la hidrodistensión (Colemeadow et al., 2020; Garzon et al., 2020; Hashemi et al., 2020; Poletajew et al., 2024; Tseng et al., 2020; Yoshimura et al., 2022).

Finalmente, en casos severos donde los tratamientos convencionales no han resultado efectivos, se puede considerar la cirugía, incluyendo procedimientos como la cistectomía parcial. Estas opciones quirúrgicas buscan aliviar los síntomas persistentes y mejorar la calidad de vida, subrayando la complejidad y la severidad que pueden alcanzar algunos casos de IC/BPS (Garzon et al., 2020b; Homma et al., 2020).

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa sigue siendo complejo debido a la ausencia de marcadores específicos y la necesidad de excluir otras condiciones con presentaciones similares. Los criterios clínicos predominantes se centran en la duración de los síntomas y la exclusión de infecciones urinarias, con la cistoscopia jugando un papel crucial en la identificación de lesiones específicas como las lesiones de Hunner.

Las opciones farmacológicas, incluyendo el pentosán polisulfato sódico y los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, ofrecen alivio sintomático en algunos pacientes, pero no en todos. La variabilidad en la respuesta a estos tratamientos refleja la complejidad subyacente de la cistitis intersticial y la

importancia de considerar terapias individualizadas basadas en las características específicas del paciente y su respuesta a tratamientos previos.

Las terapias no farmacológicas, como cambios en la dieta, manejo del estrés y fisioterapia, desempeñan un papel fundamental en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con cistitis intersticial. Estas opciones son especialmente valiosas por su bajo perfil de efectos secundarios y por su potencial para ser combinadas con tratamientos farmacológicos, ofreciendo un enfoque holístico que aborda tanto los síntomas físicos como los psicológicos asociados con la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Abreu-Mendes, P., Costa, A., Charrua, A., Pinto, R. A., & Cruz, F. (2022). The Role of Urinary VEGF in Observational Studies of BPS/IC Patients: A Systematic Review. In *Diagnostics* (Vol. 12, Issue 5). MDPI. https://doi.org/10.3390/diagnostics12051037

2. Akiyama, Y. (2021). Biomarkers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome with and without hunner lesion: A review and future perspectives. In *Diagnostics* (Vol. 11, Issue 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/diagnostics11122238

3. Akiyama, Y., Luo, Y., Hanno, P. M., Maeda, D., & Homma, Y. (2020). Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives. In *International Journal of Urology* (Vol. 27, Issue 6, pp. 491– 503). Blackwell Publishing. https://doi.org/10.1111/iju.14229

4. Bhide, A., Tailor, V., & Khullar, V. (2020). Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and recurrent urinary tract infection and the potential role of the urinary microbiome. *Post Reproductive Health*, *26*(2), 87–90. https://doi.org/10.1177/2053369120936426

5. Boronat Catalá, J., García Tello, A., González Montes, L., Ruiz Graña, S., & Torres Pérez Luis Llanes González, D. (n.d.). *EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL ÁCIDO HIALURÓNICO INTRAVESICAL PARA EL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS EN CISTOPATÍAS CRÓNICAS @ CORRESPONDENCIA*.

6. Chueh, K. S., Lu, J. H., Juan, T. J., Chuang, S. M., & Juan, Y. S. (2023). The Molecular Mechanism and Therapeutic Application of Autophagy for Urological Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 19). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms241914887

7. Colemeadow, J., Sahai, A., & Malde, S. (2020). Clinical management of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: A review on current recommendations and

emerging treatment options. *Research and Reports in Urology*, *12*, 331–343. https://doi.org/10.2147/RRU.S238746

8. Dayem, A. A., Kim, K., Lee, S. Bin, Kim, A., & Cho, S. G. (2020). Application of adult and pluripotent stem cells in interstitial cystitis/bladder pain syndrome therapy: Methods and perspectives. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 9, Issue 3). MDPI. https://doi.org/10.3390/jcm9030766

9. Dayem, A. A., Song, K., Lee, S., Kim, A., & Cho, S. G. (2022). New therapeutic approach with extracellular vesicles from stem cells for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BMB Reports*, *55*(5), 205–212. https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022.55.5.035

10. Fischer-Grote, L., Fössing, V., Aigner, M., Boeckle, M., & Fehrmann, E. (2022). Comorbidities of bladder pain syndrome in the context of the HITOP distress category: a systematic review and meta-analysis. In *International Urogynecology Journal* (Vol. 33, Issue 9, pp. 2335–2356). Institute for Ionics. https://doi.org/10.1007/s00192-022-05129-1

11. Garzon, S., Laganà, A. S., Casarin, J., Raffaelli, R., Cromi, A., Sturla, D., Franchi, M., & Ghezzi, F. (2020a). An update on treatment options for interstitial cystitis. In *Przeglad Menopauzalny* (Vol. 19, Issue 1, pp. 35–43). Termedia Publishing House Ltd. https://doi.org/10.5114/pm.2020.95334

12. Gordon, B. (2023). Nutritional Considerations for Bladder Storage Conditions in Adult Females. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 20, Issue 19). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijerph20196879

13. Greig, J., Mak, Q., Furrer, M. A., Sahai, A., & Raison, N. (2023). Sacral neuromodulation in the management of chronic pelvic pain: A systematic review and meta-analysis. In *Neurourology and Urodynamics* (Vol. 42, Issue 4, pp. 822– 836). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/nau.25167

14. Grigoryan, B., Kasyan, G., Pivazyan, L., & Pushkar, D. (2022). Pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesions or glomerulations: systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Urology*, *14*. https://doi.org/10.1177/17562872221102809

15. Hashemi, S., Sahai, A., & Malde, S. (2020). Applications of electromotive drug administration in urology. In *Urology Annals* (Vol. 12, Issue 4, pp. 301–308). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/UA.UA_152_19

16. Homma, Y., Akiyama, Y., Tomoe, H., Furuta, A., Ueda, T., Maeda, D., Lin, A. T. L., Kuo, H. C., Lee, M. H., Oh, S. J., Kim, J. C., & Lee, K. S. (2020). Clinical

guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International Journal of Urology*, *27*(7), 578–589. https://doi.org/10.1111/iju.14234

17. Hung, F. C., & Kuo, H. C. (2022). Liposome-Encapsulated Botulinum Toxin A in Treatment of Functional Bladder Disorders. In *Toxins* (Vol. 14, Issue 12). MDPI. https://doi.org/10.3390/toxins14120838

18. Imamura, M., Scott, N. W., Wallace, S. A., Ogah, J. A., Ford, A. A., Dubos, Y. A., & Brazzelli, M. (2020). Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2020, Issue 7). John Wiley and Sons Ltd. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013325.pub2

19. Jhang, J.-F. ;, Jiang, Y.-H. ;, Kuo, H.-C., Jhang, J.-F., Jiang, Y.-H., & Kuo, H.-C. (2022). *Citation: Current Understanding of the Pathophysiology and Novel Treatments of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome*. *10*, 2380. https://doi.org/10.3390/biomedicines

20. Jiang, Y. H., Jhang, J. F., Lee, Y. K., & Kuo, H. C. (2022). Low-Energy Shock Wave Plus Intravesical Instillation of Botulinum Toxin A for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Pathophysiology and Preliminary Result of a Novel Minimally Invasive Treatment. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 2). MDPI. https://doi.org/10.3390/biomedicines10020396

21. Kim, J., Kim, W. T., & Kim, W. J. (2020). Advances in urinary biomarker discovery in urological research. In *Investigative and Clinical Urology* (Vol. 61, pp. S8–S22). Korean Urological Association. https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.S1.S8

22. Koven, A., & Herschorn, S. (2022). NIRS: Past, Present, and Future in Functional Urology. In *Current Bladder Dysfunction Reports* (Vol. 17, Issue 4, pp. 241–249). Springer. https://doi.org/10.1007/s11884-022-00665-4

23. Kuo, H. C. (2022). Clinical Application of Botulinum Neurotoxin in Lower-Urinary- Tract Diseases and Dysfunctions: Where Are We Now and What More Can We Do? In *Toxins* (Vol. 14, Issue 7). MDPI. https://doi.org/10.3390/toxins14070498

24. Li, J., Yi, X., & Ai, J. (2022). Broaden Horizons: The Advancement of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 23). MDPI. https://doi.org/10.3390/ijms232314594

25. Lopez, S. R., & Mangır, N. (2021). Current standard of care in treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. In *Therapeutic Advances in Urology* (Vol. 13). SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.1177/17562872211022478

26. Mukhopadhyay, C., Boyce, T. M., Gehrs, K. M., Folk, J. C., Mullins, R. F.,

Luo, Y., Kreder, K., & Sohn, E. H. (2022). Age-Related Macular Degeneration Masquerade: A Review of Pentosan Polysulfate Maculopathy and Implications for Clinical Practice. In *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* (Vol. 11, Issue 2, pp. 100–110). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000504

27. Neuhaus, J., Berndt-Paetz, M., & Gonsior, A. (2021). Biomarkers in the light of the etiopathology of ic/bps. In *Diagnostics* (Vol. 11, Issue 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/diagnostics11122231

28. Padilla-Fernández, B., Hernández-Hernández, D., & Castro-Díaz, D. M. (2022). Current role of neuromodulation in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. In *Therapeutic Advances in Urology* (Vol. 14). SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.1177/17562872221135941

29. Park, M. G., Cho, S., & Oh, M. M. (2023). Menopausal Changes in the Microbiome—A Review Focused on the Genitourinary Microbiome. In *Diagnostics* (Vol. 13, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/diagnostics13061193

30. Poletajew, S., Brzózka, M. M., Krajewski, W., Kamecki, H., Nyk, Ł., & Kryst, P. (2024). Glycosaminoglycan Replacement Therapy with Intravesical Instillations of Combined Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate in Patients with Recurrent Cystitis, Post-radiation Cystitis and Bladder Pain Syndrome: A Narrative Review. In *Pain and Therapy* (Vol. 13, Issue 1, pp. 1–22). Adis. https://doi.org/10.1007/s40122-023-00559-1

31. Quentin Clemens, J., Erickson, D. R., Varela, N. P., & Henry Lai, H. (2022). Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Journal of Urology*, *208*(1), 34–42. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002756

32. Rosenberg, D., Sarraf, D., & Chaudhary, V. (2021). Maculopathie causée par le polysulfate de pentosan. In *CMAJ* (Vol. 193, Issue 29, pp. E1147–E1148). Canadian Medical Association. https://doi.org/10.1503/CMAJ.201900-F

33. Shoemaker, R., & Kim, J. (2021). Urobiome: An outlook on the metagenome of urological diseases. In *Investigative and Clinical Urology* (Vol. 62, Issue 6, pp. 611–622). Korean Urological Association. https://doi.org/10.4111/icu.20210312

34. Tseng, C. S., Chang, S. J., Meng, E., Chang, H. C., & Lee, Y. J. (2020). The efficacy of pentosan polysulfate monotherapy for preventing recurrent urinary tract infections in women: A multicenter open-label randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association*, *119*(8), 1314–1319. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.11.007

35. Ueda, T., Hanno, P. M., Saito, R., Meijlink, J. M., & Yoshimura, N. (2021). Current understanding and future perspectives of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. In *International Neurourology Journal* (Vol. 25, Issue 2, pp. 99–110). Korean Continence Society. https://doi.org/10.5213/INJ.2142084.042

36. Van Ginkel, C., Hurst, R. E., & Janssen, D. (2024). The urothelial barrier in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Its form and function, an overview of preclinical models. In *Current Opinion in Urology* (Vol. 34, Issue 2, pp. 77–83). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001147

37. van Reijn-Baggen, D. A., Han-Geurts, I. J. M., Voorham-van der Zalm, P. J., Pelger, R. C. M., Hagenaars-van Miert, C. H. A. C., & Laan, E. T. M. (2022). Pelvic Floor Physical Therapy for Pelvic Floor Hypertonicity: A Systematic Review of Treatment Efficacy. In *Sexual Medicine Reviews* (Vol. 10, Issue 2, pp. 209–230). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.03.002

38. Yoshimura, N., Uno, T., Sasaki, M., Ohinata, A., Nawata, S., & Ueda, T. (2022). The O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index is a clinically useful indicator of treatment outcome in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome with Hunner lesions: A post hoc analysis of the Japanese phase III trial of KRP- 116D, 50% dimethyl sulfoxide solution. *International Journal of Urology*, *29*(4), 289–296. https://doi.org/10.1111/iju.14765

39. Yu, W. R., Jiang, Y. H., Jhang, J. F., & Kuo, H. C. (2024). Cystoscopic characteristic findings of interstitial cystitis and clinical implications. In *Tzu Chi Medical Journal* (Vol. 36, Issue 1, pp. 30–37). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_172_23