

Dolor de origen urológico: síndrome de dolor vesical y uretral

M.A. Bonillo García¹, F.J. Nohales Alfonso²

¹Sección de Urología Reconstructiva y Funcional. ²Servicio de Ginecología. Área de la Mujer. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

El síndrome de dolor pélvico en la mujer, desde el punto de vista urológico, se puede centrar principalmente en el síndrome de dolor vesical y el síndrome de dolor uretral. Ambos son diagnósticos de exclusión, de origen multifactorial y no claramente establecido. Las bases para lograr un tratamiento con éxito son una anamnesis detallada, un examen físico minucioso, avalado por exploraciones complementarias adecuadas, y un abordaje terapéutico escalonado, que pase de los tratamientos menos invasivos a los más invasivos según los algoritmos establecidos, y en el que la posibilidad de cirugía sólo se contemple cuando todas las demás opciones hayan fallado. El manejo de estas pacientes requiere una visión integradora de diferentes disciplinas, como urología, ginecología, psicología, rehabilitación y neurología, entre otras.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: síndrome de dolor vesical, cistitis intersticial, síndrome uretral, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Pain of urologic origin: syndromes bladder and urethral pain

Female chronic pelvic pain from urological point of view comprises essentially bladder and urethral pain syndrome. Multifactorial and not well-known causes make exclusion diagnosis to be done. Successful treatment basis lies in a correct medical assessment as well as a stepped treatment is crucial, from less to invasive techniques, leaving open surgeries to end-staged disease. Management of these entities require an multidisciplinary approach (urology, gynaecology, psychology and neurology, among others).

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords: bladder pain syndrome, interstitial cystitis, urethral syndrome, diagnosis, treatment.

Introducción

Uno de los mayores retos con que nos encontramos en la consulta de suelo pélvico, por su elevada prevalencia y compleja etiología, es el manejo de los pacientes con dolor pélvico crónico. Éste abarca un gran número de presentaciones y afecciones clínicas. Su etiología y patogenia a menudo son difíciles de dilucidar. Su origen multifactorial hace que con gran frecuencia estos pacientes no estén correctamente valorados, al centrarse el tratamiento sólo en el ámbito del médico especialista que los esté evaluando.

El dolor pélvico crónico se asocia a alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) que pueden perpetuar la percepción del dolor en ausencia de una lesión aguda. Estas alteraciones quizá también magnifiquen la percepción del dolor, de manera que estímulos no dolorosos se perciben como dolorosos (alodinia) y estímulos dolorosos se trans-

forman en más dolorosos de lo esperado (hiperalgesia). Los cambios en el SNC se producen a lo largo de todo el neuroeje; además de alteraciones sensitivas, se producen cambios funcionales (por ejemplo, síntomas de colon irritable) y alteraciones estructurales (por ejemplo, edema neurogénico en algunos síndromes de dolor vesical). Los cambios centrales posiblemente también sean responsables de algunas de las consecuencias psicológicas, que por sí mismas también modifican los mecanismos del dolor.

Síndrome de dolor vesical Nomenclatura

Los cambios de nomenclatura han salpicado tanto la literatura en los últimos 170 años que el síndrome de dolor vesical ha recibido nombres tan distintos como «tic doloroso de la vejiga», «cistitis intersticial», «cistitis parenquimatosa», «úlceras de Hunner» y «cistitis ulcerosa panmu-

Dirección para correspondencia:

M.A. Bonillo García. Correo electrónico: miggs89@hotmail.com

ral», entre otros¹⁻³. El término «cistitis intersticial» (CI), que Skene acuñó y Hunner popularizó, actualmente resulta inapropiado porque en muchos casos no existe inflamación intersticial, e incluso puede no existir ninguna inflamación en absoluto^{4,5}.

Los criterios diagnósticos que el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) propuso hace más de 20 años para definir la CI se establecieron para estudios científicos⁶ pero no tienen una correspondencia práctica, ya que se ha observado que cerca del 60% de los pacientes diagnosticados clínicamente por parte de unidades de referencia no cumplen dichos criterios.

En un intento de universalizar la terminología usada para este síndrome, en 2005 la European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) aceptó la denominación «síndrome de vejiga dolorosa» (SVD), que ya Abrams y la International Continence Society (ICS) adoptaron en 2002 del término acuñado por Bourke de «vejiga dolorosa». Esta definición creó cierto grado de confusión entre los facultativos y asociaciones de pacientes, probablemente porque implicaba un enfoque inadecuado, centrado sólo en la patología vesical, en parte como resultado del nombre potencialmente engañoso del trastorno, y por otra parte tampoco encajaba en la taxonomía de otros síndromes de dolor pélvico, como los síndromes de dolor uretral o vulvar, y dado que la CI está abierta a diferentes interpretaciones, en 2006 la ESSIC decidió cambiar el término SVD/CI por el de «síndrome de dolor vesical» (SDV), que se adecuaba mejor a los criterios de la International Association for the Study of Pain (IASP).

Este cambio de nomenclatura y el abandono del término CI provocaron la disconformidad de las asociaciones de pacientes, que plantearon, entre otras, las siguientes objeciones: un descenso en el reconocimiento del síndrome; un impacto negativo sobre los pacientes, los legisladores y el público en general, y el no reconocimiento del SDV por parte de las compañías aseguradoras, por lo que los reembolsos podrían verse afectados negativamente. A raíz de ello, en 2007 la ESSIC sugirió añadir, al menos temporalmente, el término CI al de SDV, de modo que la denominación del síndrome pasaba a ser SDV/CI⁷. Por lo tanto, en la actualidad se acepta que el SDV/CI se diagnosticaría ante la existencia de «dolor crónico (>6 meses), presión o molestias pélvicas percibidos en relación con la vejiga y que están acompañados al menos de otro síntoma urinario, como deseo persistente de orinar o polaquiuria»⁸.

El término «deseo persistente» se introdujo para incluir la idea de urgencia en la definición sin colisionar directamente con el uso del término por parte de la ICS en la definición de vejiga hiperactiva (VH). En la VH, la urgencia se presenta más frecuentemente con incontinencia asociada, lo que

se percibiría más como un problema; en cambio, en el SDV/CI el deseo persistente de orinar se concibe más como dolor, presión o molestias, aunque a veces pueden superponerse, y puede resultar difícil diferenciar entre las dos entidades clínicas⁹. Además, debemos tener presente la existencia de comorbilidad que pueda afectar a la salud en general¹⁰.

Epidemiología

La falta de claridad en la definición del SDV/CI se pone de manifiesto al comprobar que diversos estudios epidemiológicos muestran resultados muy dispares; afectaría aproximadamente al 1-2% de la población, dependiendo de la definición utilizada¹¹. Aunque de claro predominio en la mujer, con una proporción 10:1, no parece haber diferencias entre etnias.

Evolución natural

Los síntomas del síndrome fluctúan a lo largo del tiempo; sin embargo, no existen evidencias clínicas de que se produzcan cambios significativos en la severidad de la enfermedad en un periodo menor de 5 años. La instauración de los síntomas suele ser brusca; a veces los síntomas son malinterpretados por el diagnóstico de una infección urinaria subyacente. Habitualmente, el cuadro clínico se suele estabilizar con periodos de reagudización y remisión espontánea, que no guardan relación con el tratamiento específico utilizado.

La progresión de la severidad de la sintomatología a largo plazo se estima que ocurre en un 10% de los casos¹². No se ha establecido efecto alguno sobre el embarazo, y tampoco se ha asociado a una mayor presencia de carcinoma vesical.

Hay que señalar la alta incidencia en estas pacientes de síndromes somáticos funcionales con afectación de la salud en general (comorbilidad); en este sentido, cabe destacar la presencia de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, migraña, depresión, colon irritable, vulvodinia y dolor crónico, entre otros trastornos^{10,13}. Además, todos los dominios de la función sexual femenina están afectados: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor¹⁴. Sabemos que el diagnóstico de colon irritable es 100 veces mayor entre la población diagnosticada de CI que en la población general¹⁵. El diagnóstico es más difícil cuando además coinciden otros cuadros de la esfera urogenital. Así, un estudio europeo¹⁶ detectó la presencia de vulvodinia en el 85% de los 47 casos de CI, frente al 6,4% de un grupo control sin síntomas de CI, y en un estudio americano¹⁷ el 62,7% de las mujeres que estaban diagnosticadas de SDV/CI tenían dolor vulvar. En este sentido, Kennedy et al.¹⁸ describieron la mayor prevalencia de SDV (OR= 2,18; IC del 95%: 1,19-3,97) en pacientes ginecológicas que acudían por sintomatología vulvar.

Tabla 1. Clasificación de la ESSIC para el SDV/CI (basada en la cistoscopia con hidrodistensión y biopsia)

		Cistoscopia más hidrodistensión			
		No realizada	Normal	Glomerulaciones ^a	Lesión de Hunner ^b
Biopsia	No realizada	XX	1X	2X	3X
	Normal	XA	1A	2A	3A
	No concluyente	XB	1B	2B	3B
	Positiva ^c	XC	1C	2C	3C

^aCistoscopia: glomerulaciones de grado 2 (equimosis, sangrado submucoso importante) y grado 3 (sangrado global y difuso de la mucosa vesical). ^b Con o sin glomerulaciones. ^c La histología muestra infiltrado inflamatorio y/o mastocitosis del detrusor y/o tejido de granulación y/o fibrosis intrafascicular.

Pero es que en trastornos uroginecológicos comunes, como la incontinencia urinaria y el prolapso genital, podemos encontrar casos de SDV/CI en un 5-10% de las pacientes¹⁹, e incluso llegar al 25,7% en las pacientes ginecológicas con sintomatología urinaria²⁰.

En definitiva, se han descrito numerosos trastornos clínicos asociados al SDV/CI, por lo que hay que valorar la comorbilidad que podría estar presente. E incluso cabe considerar que la existencia de síndromes somáticos funcionales puede predecir la aparición de otros nuevos²¹.

Diagnóstico

El diagnóstico del SDV/CI se establece a partir de criterios clínicos, exploraciones complementarias y exclusión de otras patologías. El dolor es el síntoma clave de la enfermedad, que suele asociarse a un aumento de la frecuencia miccional (que en ocasiones es severa y siempre incluye nocturia). Sin embargo, el comportamiento del SDV/CI varía de forma notoria entre los pacientes, y en diversos aspectos: presentación clínica, afectación de la calidad de vida, hallazgos endoscópicos e histológicos, respuesta al tratamiento, evolución clínica y pronóstico. Las dos afecciones principales, la enfermedad clásica y la enfermedad no ulcerativa, tienen diferentes presentaciones clínicas y distribución etaria; responden de manera distinta al tratamiento y muestran distintas características histopatológicas, inmunológicas y neurobiológicas.

El dolor está relacionado con el llenado vesical, y habitualmente se incrementa conforme va aumentando el volumen intravesical. Suele localizarse en la región suprapúbica e irradiar hacia el resto de las estructuras pélvicas (vagina, recto y sacro), y tiende a asociarse a la dispareunia. Clásicamente, se aceptaba que este dolor desaparecía o mejoraba al finalizar la micción pero reaparecía al poco tiempo. Otros síntomas habituales son los que afectan a la fase de llenado vesical (polaquiuria, nocturia y urgencia). La aparición y la intensidad de estos síntomas pueden estar sujetas a modificaciones alimentarias, cambios ambientales y situaciones de estrés, y su instauración puede ser brusca o progresiva.

Exploración física

Se comienza por la palpación hipogástrica, para poner de manifiesto el dolor o globo vesical, así como la presencia de áreas hiperestésicas (puntos gatillo). En las mujeres se incluye además una exploración vaginal que defina las áreas dolorosas en la uretra, la vulva, la vagina y la musculatura del suelo pélvico (músculo elevador del ano) y que permita excluir otras condiciones ginecológicas (vulvovaginitis, vulvodinia, cistocele...).

Cuestionarios específicos

Pueden ayudar a los pacientes a describir inicialmente la severidad del cuadro clínico y establecer una medición objetiva tras un abordaje terapéutico. En este sentido, se ha utilizado de forma generalizada el O'Leary-Sant Symptom Index²². Recientemente, el grupo de la ESSIC ha propuesto el Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score (BPIC-SS) como herramienta válida y fiable que permite discriminar e identificar a los pacientes con SVD/CI para su inclusión en ensayos clínicos (<http://www.essic.eu/>).

Diario miccional

Es indispensable para establecer la dinámica miccional del paciente y confirmar en el seguimiento una disminución del volumen miccional o de la capacidad vesical.

Análisis de orina

Aunque no se han descrito anomalías en la orina, en algunos casos puede aparecer microhematuria, lo que obliga a incluir una citología y un cultivo/sedimento de orina en las pruebas para el diagnóstico diferencial.

Cistoscopia bajo anestesia con hidrodistensión

La ESSIC propone una clasificación del SDV/CI basándose en los hallazgos de esta prueba y la biopsia vesical que permita homogeneizar criterios (tabla 1). No obstante, el papel de la histopatología en el diagnóstico del SDV/CI consiste ante todo en descartar otros posibles diagnósticos

Tabla 2. Nivel de evidencia y grado de recomendación de los tratamientos para el síndrome de dolor vesical/cistitis intersticial

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Comentarios
Terapia conductual ^{27,28}	2- 4	B o C	Evitar ciertos alimentos; micciones programadas, reeducación vesical
Analgésicos opiáceos ²⁹	2b	C	Utilizar en ciclos cortos
Pentosano polisulfato ³⁰	1a	A	Dosis de 150-200 mg/12 h
Amitriptilina	1b	A	Dosis inicial 10 mg/día Después 50-75 mg/día
Hidroxicina ³¹	1b	A	Eficacia de 25-50 mg/día
Inmunosupresores	1b	A	1,5 mg/kg/12 h. Efectos secundarios importantes
Hidrodistensión bajo anestesia ³²	3	B	Eficacia temporal y en el 50% de los casos
Dimetilsulfóxido intravesical ³³	1b	A	Eficacia del 80%
Ácido hialurónico intravesical ³⁴	2b	B	Mejora la sintomatología dolorosa
Condroitín sulfato intravesical ³⁵	2b	B	Cierta eficacia en casos rebeldes
Toxina botulínica ³⁶	4	C	Mejoría en pacientes rebeldes
Electroestimulación transcutánea ³⁷	2	C	Mejoría en el 50% de los casos
Neuromodulación sacra ^{38,39}	2	C	Utilidad en ensayos clínicos
Resección o electrocoagulación transuretral de lesiones ⁴⁰	3	B	Resolución de los síntomas a los 12 meses (50%)
Cirugía ^{41,42}	4	C	Alternativa en casos dramáticos e invalidantes

(carcinoma *in situ*, tuberculosis). El concepto clásico de «úlceras» de Hunner en realidad no corresponde a una úlcera crónica, sino más bien a una lesión inflamatoria distintiva que presenta una profunda rotura característica a través de la mucosa y submucosa tras la distensión vesical. El término «úlceras» sugiere que este hallazgo podría observarse en la cistoscopia sin necesidad de hidrodistensión, por lo que se llegó al consenso de sustituir la denominación «úlceras de Hunner» por la de «lesión de Hunner». Sin embargo, todavía persiste el concepto global de que el SDV/CI se divide en un tipo clásico, inflamatorio, y otro tipo de enfermedad no ulcerosa. Ambas presentaciones difieren tanto en su presentación clínica, etiopatogenia y hallazgos endoscópicos como en su respuesta al tratamiento. El tipo clásico presenta las típicas lesiones de Hunner, áreas con petequias en la mucosa vesical con pequeños vasos irradiados desde una cicatriz central, depósito de fibrina o coágulo de sangre, que tras la hidrodistensión sangra de la cicatriz y los márgenes de la mucosa. Por el contrario, en la enfermedad no ulcerosa la cistoscopia puede mostrar un aspecto normal de la mucosa o múltiples glomerulaciones tras las hidrodistensión. Estos hallazgos no son patognomónicos del SDV/CI, ya que se sabe que el 45% de las mujeres sintomáticas y el 20% de los varones con sintomatología del tracto urinario inferior desarrollan glomerulacio-

nes tras la distensión vesical²³, y que el 10-34% de los pacientes con diagnóstico de CI no la presentan²⁴.

Estudios urodinámicos

Su realización se considera opcional. Sólo se solicitan de entrada en pacientes cuyos antecedentes sugieran una implicación de la dinámica miccional en la aparición de los síntomas.

Prueba del cloruro potásico

Propuesta por Parsons et al.²⁵, es una prueba de provocación de dolor vesical que compara la sensibilidad vesical con suero fisiológico y con una solución de cloruro potásico 0,4 M. Los pacientes con CI experimentaban una exacerbación del dolor, presuntamente por un incremento de la permeabilidad de la mucosa vesical. Recientemente se ha sugerido una modificación de esta prueba en la que se utiliza una concentración menor. Aunque esta nueva versión es menos dolorosa que la técnica original, se ha observado que en el 90% de los pacientes con SDV/CI la capacidad cistomanométrica se reduce, y no en los casos control. Los defensores de esta prueba alegan que ayuda a predecir la respuesta al tratamiento endovesical con gliosaminoglicanos²⁶.

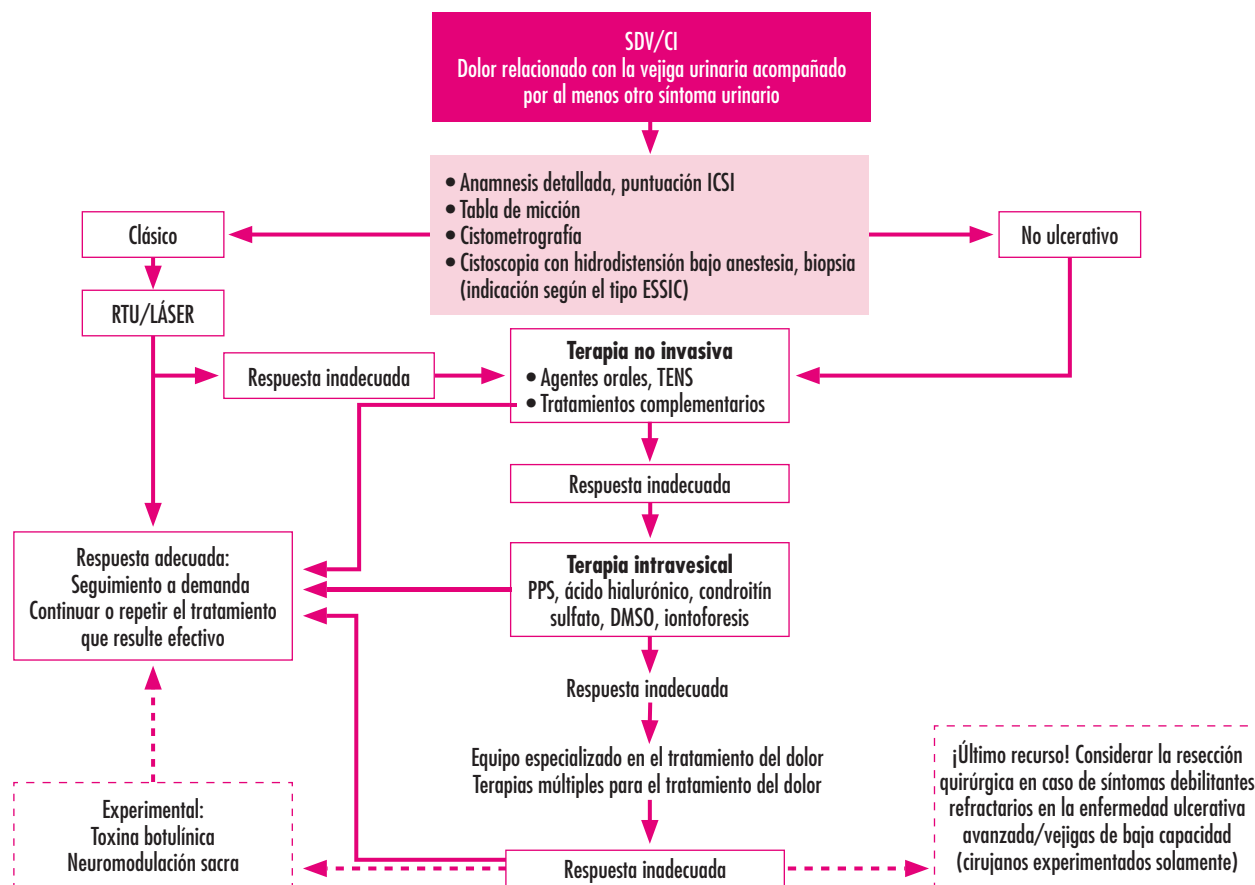


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico y el manejo del SDV/CI (European Association of Urology)⁸

Tratamiento

El objetivo del tratamiento debe centrarse en restaurar cierta normalidad funcional, prevenir los episodios recurrentes y, en definitiva, mejorar la calidad de vida del paciente. Hay que hacer un seguimiento del paciente y revisar su tratamiento con cierta regularidad, interrumpiendo las modalidades ineficaces que se detecten.

En la tabla 2 se recogen las diferentes alternativas terapéuticas para el SDV/CI, con el grado de recomendación (GR) y el nivel de evidencia para su eficacia (NE).

En la figura 1 ofrecemos a modo de resumen un algoritmo para el diagnóstico y manejo del SDV/CI basado en las guías de la European Association of Urology⁸.

Síndrome de dolor uretral

Nomenclatura

El término «síndrome uretral» fue acuñado por Powell et al.⁴³ en 1949 para referirse a una frecuencia miccional con

disuria que no estaba justificada por una infección urinaria. Actualmente este concepto se considera obsoleto, y se acepta la recomendación taxonómica de la IASP para ser coherente con la terminología de otros síndromes dolorosos, por lo que ha pasado a denominarse «síndrome de dolor uretral» (SDU), definido como «episodios recurrentes de dolor de uretra, habitualmente durante la micción, con aumento de la frecuencia miccional diurna y nocturna».

La definición implica la ausencia de infección demostrada u otra patología evidente, así como la asociación frecuente de consecuencias negativas, que pueden ser de tipo cognitivo, conductual, sexual o emocional.

Aunque puede darse en ambos sexos, la mayoría de pacientes son mujeres de entre 30 y 50 años. No se dispone de estudios epidemiológicos que permitan estimar su incidencia exacta, dada la ausencia de consenso en su diagnóstico. Las hipótesis etiopatogénicas que tienen más vigor en la actualidad, dentro del desconocimiento de sus mecanismos exactos, son el aumento de la permeabilidad epite-

lial, por lo que formaría parte del SDV, y la hipersensibilidad neurogénica secundaria a infecciones urinarias de repetición^{44,45}.

Diagnóstico

El diagnóstico del SDU es fundamentalmente de exclusión. No existe ninguna exploración específica para esta patología, por lo que se recomienda empezar por un examen correcto que descarte signos de patología infecciosa específica en la vulva, el introito, el meato uretral y la vagina (herpes, condilomas acuminados, lesiones sugestivas de carcinoma escamoso o prolapso de órganos pélvicos, entre otras), así como áreas de hipersensibilidad local a nivel pélvico.

Al igual que para el SDV, debe realizarse un sedimento de orina y un urinocultivo para descartar la presencia de infección urinaria, y en caso de antecedentes de hábito tabáquico y hematuria, hay que hacer además una citología urinaria y una uretroscopia para descartar la presencia de un carcinoma urotelial. De igual modo, debe excluirse la presencia de afecciones ginecológicas mediante, por ejemplo, citología vaginal y cultivo de flujo vaginal.

Desde el punto de vista de la dinámica miccional, han de solicitarse al menos un diario miccional y una flujometría libre.

Entre las técnicas de imagen destaca la cistografía con catéter de doble balón para el diagnóstico del divertículo uretral, aunque actualmente se prefiere la realización de una resonancia magnética pélvica.

Si existiera la sospecha de una micción no coordinada o una vejiga neurógena, se llevaría a cabo un estudio urodinámico con electromiografía.

Tratamiento

No se puede recomendar ningún tratamiento específico para este síndrome. El tratamiento es en gran parte paliativo, dentro de un enfoque multidisciplinar. Al igual que en el SDV, es primordial la empatía con la paciente para asegurar el correcto cumplimiento del tratamiento y la adherencia al seguimiento.

La terapia conductual, incluido el *biofeedback*, tiene sentido cuando se advierte una mala relajación del suelo pélvico durante la micción. El abordaje psicológico es útil en las pacientes en las que la sintomatología uretral tiene un impacto muy negativo sobre su calidad de vida.

Entre los fármacos orales, se deben utilizar los mismos que se recomiendan para el dolor pélvico crónico; además, de

forma empírica, el uso de alfabloqueadores y relajantes musculares administrados antes de acostarse, con la intención de relajar el tono muscular incrementado tanto en el cuello vesical como en la uretra proximal.

Clásicamente estas pacientes eran sometidas a programas de dilatación uretral, pero en la actualidad se desaconseja, a no ser que exista una estenosis uretral como causa subyacente. La neuromodulación sacra puede llegar a mejorar la sintomatología, pero sólo debe aplicarse en casos seleccionados. Uno de los procedimientos prometedores en los casos resistentes al tratamiento conservador es la ablación mediante láser Nd:YAG de la metaplasia escamosa a nivel del trigono-cuello vesical, consistente en la necrosis y posterior reconstitución del epitelio funcional⁴⁶.

Conclusión

El síndrome de dolor pélvico en la mujer, desde el punto de vista urológico, se puede centrar principalmente en el síndrome de dolor vesical y el síndrome de dolor uretral. Ambos son diagnósticos de exclusión, de origen multifactorial y no claramente establecido, pudiendo asociarse a otros cuadros que afectan a la salud en general, algunos de ellos somáticos funcionales. Las bases para lograr un tratamiento con éxito son una anamnesis detallada, un examen físico minucioso, avalado por exploraciones complementarias adecuadas, y un abordaje terapéutico escalonado, que pase de los tratamientos menos invasivos a los más invasivos según los algoritmos establecidos, y en el que la posibilidad de cirugía sólo se contemple cuando todas las demás opciones hayan fallado. El manejo de estas pacientes requiere una visión integradora de diferentes disciplinas, como urología, ginecología, psicología, rehabilitación y neurología, entre otras. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Hunner G. A rare type of bladder ulcer. Further notes, with a report of eighteen cases. *JAMA*. 1918; 70: 203-212.
- Parsons JK, Parsons CL. The historical origins of interstitial cystitis. *J Urol*. 2004; 171: 20-22.
- Skene A. *Diseases of the bladder and urethra in women*. Nueva York: W. Wood, 1887.
- Rosamilia A, Igawa Y, Higashi S. Pathology of interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2003; 10 Supl: S11-S15.
- Tomaszewski JE, Landis JR, Russack V, Williams TM, Wang LP, Hardy C, et al. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study. *Urology*. 2001; 57(6 Supl 1): 67-81.
- Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol*. 1988; 140: 203-206.
- 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: 60-67.

8. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Lepinard V, Malone-Lee JG, Messelink EJ, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2004; 46: 681-689.
9. Chung MK, Butrick CW, Chung CW. The overlap of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and overactive bladder. *JSL.* 2010;14: 83-90.
10. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, et al. Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a case control study. *J Urol.* 2010; 183: 167-172.
11. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol.* 2007; 177: 1.390-1.394.
12. Hanno P, Nordling J, Fall M. Bladder pain syndrome. *Med Clin North Am.* 2011; 95: 55-73.
13. Bullones MA, Afari N, Buchwald D. A review of the evidence for overlap between urological and non-urological unexplained clinical conditions. *J Urol.* 2009; 182: 2.123-2.131.
14. Ottem DP, Carr LK, Perks AE, Lee P, Teichman JM. Interstitial cystitis and female sexual dysfunction. *Urology.* 2007; 69: 608-610.
15. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology.* 1997; 49(5A Supl): 52-57.
16. Gardella B, Porru D, Ferdeghini F et al. Insight into urogynecologic features of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Eur Urol.* 2008; 54: 1.145-1.153.
17. Carrico DJ, Sherer KL, Peters KM. The relationship of interstitial cystitis/painful bladder syndrome to vulvodynia. *Urol Nurs.* 2009; 29: 233-238.
18. Kennedy CM, Nygaard IE, Saftlas A, Burns TL, Torner JC, Galask RP. Vulvar disease: a pelvic floor pain disorder? *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 1.829-1.835.
19. Butrick CW, Sanford D, Hou Q, Mahnken JD. Chronic pelvic pain syndromes: clinical, urodynamic and urothelial observations. *Int Urogynecol J.* 2009; 20: 1.047-1.053.
20. Stanford EJ, Dell JR, Parsons L. The emerging presence of interstitial cystitis in gynecologic patients with chronic pelvic pain. *Urology.* 2007; 69 Supl 4A: 53-59.
21. Warren JW, Langenberg P, Clauw DJ. The number of existing functional somatic syndromes (FSSs) is an important risk factor for new, different FSSs. *J Psychosom Res.* 2013; 74: 12-17.
22. 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 Supl): 58-63.
23. Furuya R, Masumori N, Furuya S, Oda T, Takahashi S, Takeuchi M. Glomerulation observed during transurethral resection of the prostate for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia is a common finding but no predictor of clinical outcome. *Urology.* 2007; 70: 922-926.
24. Richter B, Hesse U, Hansen AB, Horn T, Mortensen SO, Nordling J. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in a Danish population: a study using the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *BJU Int.* 2010; 105: 660-667.
25. Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barme G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol.* 1998; 159: 1.862-1.866 (discusión 6-7).
26. Hanno P. Is the potassium sensitivity test a valid and useful test for the diagnosis of interstitial cystitis? *Against. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005; 16: 428-429.
27. Fall M, Oberpenning F, Peeker R. Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis 2008: can we make evidence-based decisions? *Eur Urol.* 2008; 54: 65-75.
28. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol.* 2007; 178: 145-152.
29. Nickel JC. Opioids for chronic prostatitis and interstitial cystitis: lessons learned from the 11th World Congress on Pain. *Urology.* 2006; 68: 697-701.
30. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernández-Graulau J, Kaufman D, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology.* 2005; 65: 654-658.
31. Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology.* 1997; 49(5A Supl): 108-110.
32. Glemain P, Riviere C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol.* 2002; 41: 79-84.
33. Birder LA, Kanai AJ, De Groat WC. DMSO: effect on bladder afferent neurons and nitric oxide release. *J Urol.* 1997; 158: 1.989-1.995.
34. Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Plüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19: 717-721.
35. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Mako A. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: long-term treatment results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 23: 1.187-1.192.
36. Tirumuru S, Al-Kurdi D, Latthe P. Intravesical botulinum toxin A injections in the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2010; 21: 1.285-1.300.
37. Kim SW, Paick JS, Ku JH. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation in patients with chronic pelvic pain: a preliminary study. *Urol Int.* 2007; 78: 58-62.
38. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.* 2003; 169: 1.369-1.373.
39. Marinkovic SP, Gillen LM, Marinkovic CM. Minimum 6-year outcomes for interstitial cystitis treated with sacral neuromodulation. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2011; 22: 407-412.
40. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000; 11: 290-295.
41. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. *J Urol.* 1998; 159: 1.479-1.482.
42. Rossberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology.* 2007; 70: 638-642.
43. Powell NB, Powell EB. The female urethra; a clinico-pathological study. *J Urol.* 1949; 61: 557-570.
44. Parsons CL. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int.* 2011; 107: 370-375.
45. Kaur H, Arunkalaivanan AS. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62: 348-351; quiz 353-354.
46. Costantini E, Zucchi A, Del Zingaro M, Mearini L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. *Urol Int.* 2006; 76: 134-138.