



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Perinatología

**Correlación entre Fenotipos Clínicos INPUT y
Exacerbaciones de Dolor en Pacientes con
Cistitis Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical**

T E S I S

**Que para obtener el Título de Especialista en:
Urología Ginecológica**

PRESENTA

Dr. Carlos Agustín Zapata Caballero

Asesores de tesis:

Dra. Verónica Granados Martínez

Dr. Jaime Ignacio Cevallos Bustillos

Dra. Viridiana Gorbea Chávez



CIUDAD DE MÉXICO

2025



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

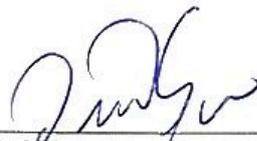
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Correlación entre fenotipos clínicos y exacerbaciones de dolor en pacientes con Cistitis Intersticial/Síndrome doloroso vesical



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología



DRA. VERÓNICA GRANADOS MARTÍNEZ
Profesora Titular del Curso de Especialización en Urología Ginecológica
Instituto Nacional de Perinatología



DR. JAIME IGNACIO CEVALLOS BUSTILLOS
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Después de 12 años en este camino, haciendo reflexión sobre el impacto que ha tenido la gente de a mi alrededor para alcanzar esta meta me gustaría dar los siguientes agradecimientos. En primer lugar, a mis papas, todo lo que soy es un reflejo de ustedes. De mi padre aprendí el valor de la dedicación, persistencia y de amar lo que haces. De mi mamá la importancia de integrar cariño, humanidad y balance en todas tus acciones. Este logro es tanto mío como de ustedes. Agradezco también a mis hermanas Andrea y Gabriela, quienes por suerte no siguieron mis pasos en medicina y cuyos propios logros me llenan de orgullo y admiración. A Claudia, quien me ha acompañado ahora durante dos especialidades, siempre como un ejemplo a seguir y con quien he aprendido que la cualquier adversidad en realidad no es adversidad si tienes con quien vivirla. A todos mis maestros, quienes han sido y siempre serán un gran ejemplo en mi formación y finalmente, a mis compañeras, con quienes compartí la montaña rusa de emociones que es la subespecialidad, y en quienes siempre encontré apoyo y amistad.

ÍNDICE

1. Resumen.....	PÁGINA 5
2. Abstract.....	PÁGINA 6
3. Antecedentes.....	PÁGINA 7
4. Material y métodos.....	PÁGINA 8
5. Resultados.....	PÁGINA 10
6. Discusión.....	PÁGINA 10
7. Conclusión.....	PÁGINA 12
8. Referencias.....	PÁGINA 12
9. Figuras, tablas y anexos.....	PÁGINA 13

Correlación entre Fenotipos Clínicos INPUT y Exacerbaciones de Dolor en Pacientes con Cistitis Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical

RESUMEN

OBJETIVOS: Existen múltiples sistemas de fenotipificación para la cistitis intersticial/síndrome doloroso vesical (CI/SDV). El objetivo del presente estudio es determinar la correlación que existe entre los fenotipos clínicos INPUT y la frecuencia de exacerbaciones de dolor. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo, analítico de cohorte en pacientes con diagnóstico de CI/SDV atendidas del 2016-2024. Se identificó la frecuencia de los distintos dominios del sistema INPUT y se determinó la relación de cada dominio con la frecuencia de exacerbaciones de dolor mediante un análisis de correlación utilizando el coeficiente de Spearman (r_s). El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS (IBM, New York, NY) y una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. **RESULTADOS:** Se identificaron 27 casos de CI/SDV. El fenotipo más frecuente fue el Miofascial presente en el 55.6% de pacientes ($n=15$) y el menos frecuente el Neurológico/Sistémico en 25.9% ($n=7$). Se calculó la correlación Spearman entre fenotipos INPUT y la frecuencia de exacerbaciones, encontrando una correlación positiva no significativa en los fenotipos Infeccioso ($r_s = 0.20$; $p=0.294$), Neurológico/sistémico ($r_s = 0.01$; $p=0.933$) y Psicosocial ($r_s = 0.28$; $p=0.148$) y una correlación negativa con los fenotipos Ulcerativo ($r_s = -0.23$; $p=0.235$) y Miofascial ($r_s = -0.40$; $p=0.036$). **CONCLUSIONES:** A pesar de ser los fenotipos menos frecuentes del sistema INPUT, tanto el Neurológico/Sistémico como el Psicosocial exhibieron una mayor frecuencia de exacerbaciones de dolor, aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística según el coeficiente de correlación. En contraste, el fenotipo más común fue el Miofascial, el cual mostró una correlación negativa significativa con el número de exacerbaciones.

Association between INPUT Clinical Phenotypes and Pain Flares in Patients with Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome

ABSTRACT

OBJECTIVES: Multiple phenotyping systems exist for interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS). The aim of this study is to determine the correlation between clinical phenotypes identified by the INPUT system and the frequency of flares in patients with IC/PBS. **METHODS:** A retrospective analytical cohort study was conducted on patients diagnosed with IC/BPS from 2016 to 2024. The frequency of different INPUT system domains per patient was identified, and the relationship of each domain with the frequency of flares was determined using Spearman's correlation coefficient (r_s). Statistical analysis was performed using SPSS (IBM, New York, NY), with a $p < 0.05$ considered statistically significant. **RESULTS:** Twenty-seven cases of IC/BPS were identified. The most common domain was Myofascial Tenderness at 55.6% ($n=15$), and the least common was Neurological/Systemic at 25.9% ($n=7$). Spearman correlation was calculated between INPUT phenotypes and the frequency of flares, finding a non-significant positive correlation for the Infectious ($r_s=0.20$; $p=0.294$), Neurological/Systemic ($r_s=0.01$; $p=0.933$), and Psychosocial ($r_s=0.28$; $p=0.148$) phenotypes, and a negative correlation with the Ulcer ($r_s=-0.23$; $p=0.235$) and Tenderness ($r_s = -0.40$; $p=0.036$) phenotypes. **CONCLUSIONS:** Despite being the least frequent phenotypes in the INPUT system, both the Neurological/Systemic and the Psychosocial domains exhibited a higher frequency of pain flares, although this association did not reach statistical significance. In contrast, the most common phenotype was Myofascial Tenderness, which showed a significant negative correlation with the number of flares.

Correlación entre Fenotipos Clínicos INPUT y Exacerbaciones de Dolor en Pacientes con Cistitis Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical

ANTECEDENTES: La cistitis intersticial/síndrome doloroso vesical (CI/SDV) es una enfermedad crónica caracterizada por una sensación desagradable/dolor pélvico, percibida como originada de la vejiga en ausencia de alguna causa identificable.¹ Se han descrito distintos mecanismos fisiopatológicos dentro de los cuales se incluyen la permeabilidad alterada del urotelio, sobreproducción de quimiocinas, inflamación crónica del intersticio, inflamación neurogénica y sensibilización periférica y central del sistema nervioso central (SNC) al dolor.²⁻³ Por lo tanto, aunque todos los pacientes presentan síntomas similares, la CI/SDV es un síndrome clínico heterogéneo en el que los pacientes pueden ser identificados mediante patrones fenotípicos distintivos.⁴ Dada esta diversidad de presentación, no existe una terapia única ideal que beneficie a todos los pacientes.⁴ Es por eso que las pautas de tratamiento más recientes abandonan el enfoque clásico escalonado y, en su lugar, recomiendan determinar un manejo específico para cada paciente basado en su fenotipo.¹⁻⁶

Existen múltiples sistemas de fenotipificación publicados (**Tabla 1**)^{1,4,7-10} sin embargo, no existe consenso sobre el uso de uno sobre otro. Dentro de los más utilizados están el sistema UPOINT⁸ diseñado para el abanico de síndromes urológicos de dolor pélvico crónico (UCPPS por sus siglas en inglés) y su adaptación específica para CI/SVD conocida como INPUT⁹ (**Imagen 1**), cuyas iniciales hacen referencia a los 5 dominios: Infeccioso (I), Neurológico/Sistémico (N), Psicosocial (P), Úlceras de Hunner (U) y

Sensibilidad Muscular (T; “Tenderness”).⁹ La heterogeneidad fenotípica de la CI/SDV se manifiesta también en la variabilidad pronunciada en cuanto a la frecuencia, duración e intensidad de brotes o exacerbaciones de dolor.¹¹ Se ha identificado como factores desencadenantes de estos brotes la dieta, el estrés, el ejercicio, las relaciones sexuales, fluctuaciones hormonales, infecciones, alergias y hasta el uso de ropa ajustada.¹² A su vez se ha postulado la teoría de que las características de los brotes son distintas de acuerdo al fenotipo¹¹, por lo tanto el objetivo del presente estudio es determinar si existe correlación entre la presencia de los distintos dominios INPUT y la frecuencia de exacerbaciones de dolor en pacientes con CI/SDV.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohorte simple retrospectiva en pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome doloroso vesical atendidas de enero del 2016 a enero del 2024, en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome doloroso vesical diagnosticados mediante los criterios de la European Society for the Study of Bladder Pain Syndrome (ESSIC). Se excluyeron del análisis las pacientes sin cistouretroscopia o con datos incompletos en el expediente electrónico. Los casos se identificaron en el expediente electrónico, y los datos recolectados se plasmaron en una base de datos predeterminada. Al ser información recopilada retrospectivamente en una base de datos anonimizada, no fue necesario el consentimiento informado individual o la aprobación por el comité ético del instituto. El abordaje básico de estas pacientes previo al diagnóstico incluyó una historia clínica detallada, exploración física completa, urianálisis y cultivos, ultrasonido pélvico, cistouretroscopia y en caso necesario biopsia

vesical. Con los resultados de este abordaje, se determinó el fenotipo clínico de las pacientes de acuerdo con los dominios INPUT.⁹ Pacientes con CI/SDV que durante su seguimiento presentaron exacerbación de los síntomas al presentar bacteriuria significativa por microorganismos uropatógenos típicos clasificados como fenotipo infeccioso (I). El fenotipo neurológico/sistémico (N) pacientes con un diagnóstico concomitante de alguna enfermedad que sugiriera sensibilización neural periférica y central (incluyendo, pero no limitado a síndrome de intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y vulvodinia). El fenotipo psicosocial (P) pacientes con diagnóstico o antecedente de trastornos de ansiedad y depresión, mecanismos de afrontamiento maladaptativos (ej. catastrofización) o aquellos con problemas con interacciones sociales identificados. El fenotipo Ulcerativo (U) basado en la presencia de lesiones de Hunner con o sin signo de la cascada visible a la cistouretroscopia. Por último, el fenotipo Miofascial (T) se diagnosticó en pacientes con sensibilidad o dolor muscular del piso pélvico, con puntos gatillo identificados durante un examen pélvico estandarizado. Dado que no existe una definición estandarizada de un brote, se consideró cualquier exacerbación de síntomas que fuera de naturaleza transitoria o que las participantes describieron como una exacerbación de síntomas.¹¹ Esto incluyó la frecuencia de visitas a urgencias específicamente por dolor/síntomas urinarios y la necesidad de instilaciones intravesicales no programadas por paciente/tiempo durante el periodo de estudio. Se realizó estadística descriptiva, las variables categóricas se analizaron como número con porcentajes, mientras que las variables continuas como medianas con rango. Para evaluar la relación entre los dominios del sistema "INPUT" y la frecuencia de exacerbaciones de dolor se realizó un análisis de correlación utilizando

el coeficiente de Spearman (r_s). El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS (IBM, New York, NY) y una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

RESULTADOS: Se identificaron 27 casos de CI/SDV durante el periodo de estudio. La mediana de edad de las pacientes fue de 55.0 años (29-79) con índice de masa corporal (IMC) de 25.78 kg/m² (17.9-39.0). El promedio de dominios presentes por paciente fue de 1.89 (0-4). La frecuencia de exacerbaciones por fenotipo se observa en la **Tabla 2**. Se calculó la correlación Spearman para evaluar la relación entre los fenotipos y la frecuencia de exacerbaciones, encontrando una correlación positiva no significativa en los fenotipos Infeccioso ($r_s=0.2097$; $p=0.294$), Neurológico/sistémico ($r_s=0.0169$; $p=0.933$) y Psicosocial ($r_s=0.2860$; $p=0.148$) y una correlación negativa con los fenotipos Ulcerativo ($r_s= -0.2366$; $p=0.235$) y Miofascial ($r_s= -0.4048$; **$p=0.036$**).

DISCUSIÓN: Dentro de nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado para determinar la correlación entre fenotipos clínicos INPUT y exacerbaciones de dolor en pacientes con CI/SDV. Los fenotipos neurológico/sistémico y psicosocial, a pesar de su menor frecuencia, mostraron una mayor tendencia a presentar exacerbaciones. El dolor es una experiencia subjetiva que tiene múltiples mecanismos de origen y persistencia.¹³ Woolf propuso el concepto de sensibilización central inducida por un aumento en la excitabilidad y eficacia sináptica de neuronas en vías nociceptivas.¹⁴ Clínicamente, los pacientes presentan umbrales nociceptivos disminuidos, una respuesta más intensa y prolongada a un estímulo nociceptivo, y extensión espacial del área dolorosa.¹⁵ La

importancia de clasificar a las pacientes dentro de estos fenotipos radica en la poca respuesta que tienen a tratamientos con diana tisular estructural. Para disminuir exacerbaciones en estas pacientes la terapéutica debe incluir un enfoque dirigido al SNC con educación del paciente sobre el concepto de sensibilización central, el enfoque biopsicosocial, terapia cognitivo conductual y medicamentos de acción central como antidepresivos y anticonvulsivos. Otro hallazgo relevante del estudio fue la correlación negativa significativa observada entre el fenotipo miofascial, a pesar de su mayor prevalencia, y las exacerbaciones de dolor. A diferencia de las pacientes con dominio neurológico/sistémico y psicosocial, aquellas con fenotipo miofascial presentan una causa estructural orgánica objetiva que responde positivamente a un tratamiento específico dirigido. Por lo tanto, la respuesta documentada al tratamiento se traduce en menores exacerbaciones, como se evidenció en el estudio.¹⁶ Dentro de las fortalezas del estudio se incluye el abordaje estandarizado que se realiza a las pacientes con dolor pélvico crónico, lo cual nos permite tener acceso a resultados paraclínicos y de cistoscopia y biopsia de todas las pacientes con tal de clasificarlas de acuerdo con los distintos fenotipos. No obstante, la limitación más importante de nuestro estudio radica en el tamaño de la muestra, lo que posiblemente haya comprometido nuestra habilidad para identificar correlaciones significativas en ciertos casos. Además, al ser un estudio retrospectivo, se presentan potenciales sesgos inherentes a su naturaleza retrospectiva, los cuales podrían haber incidido en los resultados obtenidos. Por último, el tratamiento de las pacientes fue determinado a discreción del médico tratante, sin estandarización en los enfoques terapéuticos aplicados. Esta variabilidad en la elección del tratamiento

podría haber influido en los resultados observados y limita la comparabilidad y generalización a otras poblaciones o entornos clínicos.

CONCLUSIONES:

A pesar de ser los fenotipos menos frecuentes del sistema INPUT, tanto el Neurológico/Sistémico como el Psicosocial exhibieron una mayor frecuencia de exacerbaciones de dolor, aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística. En contraste, el fenotipo más común fue el Miofascial, el cual mostró una correlación negativa significativa con el número de exacerbaciones.

REFERENCIAS:

1. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol*. 2022 Jul;208(1):34–42.
2. Masterson JM, Castañeda PR, Kim J. Pathophysiology and Clinical Biomarkers in Interstitial Cystitis. *Urol Clin North Am*. 2023 Feb;50(1):39–52.
3. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Current Understanding of the Pathophysiology and Novel Treatments of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Sep 23;10(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10102380>
4. Nickel JC. Managing interstitial cystitis/bladder pain syndrome in female patients: Clinical recipes for success. *Can Urol Assoc J*. 2022 Dec;16(12):393–8.

5. Nickel JC, Irvine-Bird K, Jianbo L, Shoskes DA. Phenotype-directed management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2014 Jul;84(1):175–9.
6. Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J*. 2016 May 12;10(5-6):E136–55.
7. 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 Jan;53(1):60–7.
8. Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol*. 2009 Jul;182(1):155–60.
9. Crane A, Lloyd J, Shoskes DA. Improving the utility of clinical phenotyping in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: from UPOINT to INPUT. *Can J Urol*. 2018 Apr;25(2):9250–4.
10. Payne CK. A New Approach to Urologic Chronic Pelvic Pain Syndromes: Applying Oncologic Principles to “Benign” Conditions. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2015 Mar 1;10(1):81–6.
11. Barker ES, Chiu K, Brown VL, Morsy H, Yaeger LH, Catna A, et al. Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome Flares: A Comprehensive, Systematic Review and Meta-Analysis of the Peer-Reviewed Flare Literature. *J Urol*. 2024 Mar;211(3):341–53.
12. Lai HH, Vetter J, Song J, Andriole GL, Colditz GA, Sutcliffe S. Management of Symptom Flares and Patient-reported Flare Triggers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS)- Findings from One Site of the MAPP Research Network. *Urology*. 2019 Apr; 126:24–33.

13. Zhuo M. Chronic Pain: New Molecular Insights into Pain And Treatment. World Scientific; 2023. 340 p.
14. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895–926.
15. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2–15.
16. 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 Jun;187(6):2113–8.

FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS:

Tabla 1. Historial de publicaciones con descripción de fenotipos de CI/SDV.

2008	2009	2015	2018	2022	2022
ESSIC	UPOINT	PAYNE	INPUT	NICKEL	AUA
van de Merwe et al	Shoskes et al	Payne et al	Crane et al	Nickel	Clemens et al
2 subtipos	6 dominios	5 dominios	5 dominios	9 dominios	3 grupos
Ulcerativo	Urinario	Hunner	Infeccioso	Inflamatorio	Vesical
No ulcerativo	Psicosocial	Pared Vesical	Neurológico/sistémico	Infeccioso	Piso Pélvico
	Órgano específico	Miofascial	Psicosocial	Hipersensibilidad	Dolor crónico superpuesto
	Infeccioso	Neuralgia	Hunner	Alérgico	
	Neurológico/sistémico	Dolor crónico superpuesto	Miofascial	Piso pélvico	
	Miofascial			Síntomas de almacenamiento	
				Dolor uretral	
				Dolor sexual	
				Exacerbaciones	

Imagen 1. Fenotipos INPUT

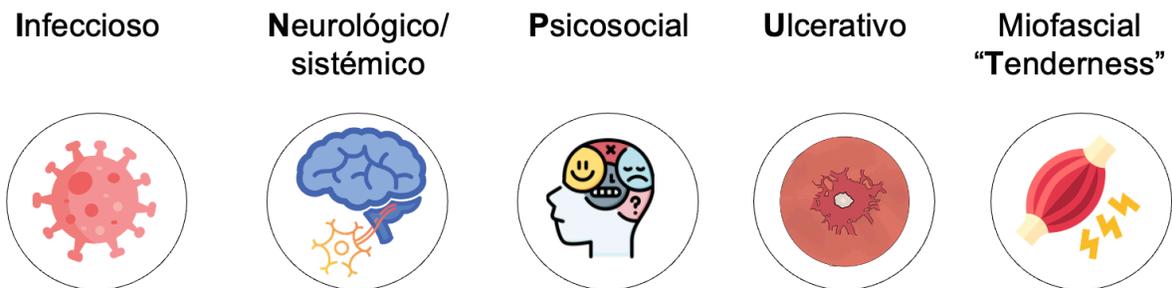


Tabla 2. Características de fenotipos

Dominio	n (%)	Exacerbaciones Mediana (Rango)
Infeccioso	9 (33.3)	2.44 (0-8)
Neurológico/sistémico	7 (25.9)	5.14 (0-9)
Psicosocial	8 (29.6)	4.25 (0-9)
Úlceras de Hunner	12 (44.4)	3.08 (0-9)
Miofascial (“Tenderness”)	15 (55.6)	3.73 (0-9)
Ningún dominio presente	4 (14.8)	0.75 (0-3)
Únicamente 1 dominio	5 (18.5)	1.00 (0-4)
2 o más dominios	18 (66.7)	3.72 (0-9)
3 o más dominios	8 (29.6)	4.63 (0-9)
4 o más dominios	2 (7.4)	4.50 (0-9)
Todos los dominios	0 (0)	NA