



Facultad de Veterinaria  
**Universidad** Zaragoza



# Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

---

# **ÍNDICE**

|   |    |
|---|----|
| ➤ Resumen _____                           | 1  |
| ➤ Abstract _____                          | 1  |
| ➤ Introducción _____                      | 2  |
| I. Cistitis idiopática felina _____       | 2  |
| ▪ Fisiopatogenia _____                    | 3  |
| ▪ Tratamiento en el paciente felino _____ | 6  |
| II. Cistitis intersticial humana _____    | 10 |
| ▪ Fisiopatogenia _____                    | 11 |
| ▪ Tratamiento en la especie humana _____  | 16 |
| ➤ Justificación y objetivos _____         | 19 |
| ➤ Metodología _____                       | 19 |
| ➤ Resultados y discusión _____            | 20 |
| ➤ Conclusiones _____                      | 23 |
| ➤ Conclusions _____                       | 24 |
| ➤ Valoración personal _____               | 25 |
| ➤ Bibliografía _____                      | 26 |
| ➤ Anexo I _____                           | 31 |
| ➤ Anexo II _____                          | 32 |

## **1. RESUMEN**

La cistitis idiopática felina (CIF) o cistitis intersticial felina es una patología relativamente frecuente en la clínica veterinaria, puede manifestarse como un episodio obstructivo recurrente (frecuente en machos) o no obstructivo (común en gatos jóvenes y hembras). La cistitis intersticial (CI) humana presenta una prevalencia alta en mujeres y es un síndrome crónico. Ambas son idiopáticas, es por ello que hasta el momento de manera frecuente han sido infradiagnosticadas, en muchos casos por falta de información etiopatogénica o similitud con otros síndromes urinarios. Pero a lo largo de las dos últimas décadas, se han elaborado diversas teorías que atribuyen a ambas patologías un origen multifactorial (neurogénico, endocrino e inmune), e incluso han sido relacionadas con otros trastornos (fibromialgia en el caso de cistitis intersticial humana). Este hecho, ha permitido incrementar el conocimiento de la base de estas enfermedades, y en consecuencia mejorar las técnicas de diagnóstico y ampliar las opciones terapéuticas tanto en el humano como en el gato. No obstante, todavía quedan muchas incógnitas en torno a la fisiopatogenia por resolver.

A lo largo de esta revisión bibliográfica establecemos las principales diferencias y semejanzas biopatogénicas entre ambos trastornos. Así mismo, se lleva a cabo una actualización de las principales moléculas utilizadas en la especie humana, con el objetivo de aportar nuevas alternativas de tratamiento a las ya empleadas en la cistitis idiopática felina. Para concluir y de manera complementaria, se realiza una revisión de la historia clínica de 13 gatos con signos de CIF atendidos en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Zaragoza, con el propósito de elaborar un análisis de tipo cuantitativo de los factores desencadenantes, las características biopatológicas más relevantes y las pautas terapéuticas llevadas a cabo en la clínica actual.

## **2. ABSTRACT**

Feline idiopathic cystitis (FIC) or Feline interstitial cystitis is a relatively frequent pathology in veterinary clinic, it may manifest itself as a recurrent obstructive episode (frequent in males) or non-obstructive (common in young cats and females). Human interstitial cystitis has a higher prevalence in women and is a chronic syndrome. Both are idiopathic, so that until now they have been underdiagnosed, in many cases due to the lack of information or similarity with other urinary syndromes. But over the last three decades, different theories have been developed that attributed to both disorders a multifactorial origin to both disorders (neurogenic, endocrine and immune), and they have even been linked to other disorders (for example, fibromyalgia in the case of human interstitial cystitis). This fact has increased

knowledge of the basis of these diseases, and thus, there has been an improvement in diagnostic techniques and an expansion in the therapeutic options, both in the human and cat. However, there are still many unresolved things about the physiopathogeny.

Throughout this literature review we set the main differences and similarities between the two disorders. Likewise, an update of the main molecules used in human, with the aim of providing new alternatives of treatment to those already used in feline idiopathic cystitis. In conclusion and in a complementary manner, this is a review of the clinical history of 13 cats with signs of FIC (Feline idiopathic cystitis) attended in the Veterinary Clinical Hospital of the University of Zaragoza, with the purpose of developing a quantitative analysis of triggers, the most relevant biopathological features, and therapeutic guidelines carried out in the current clinic.

### **3. INTRODUCCIÓN**

#### **I. Cistitis idiopática felina**

La cistitis idiopática felina es categorizada como “Síndrome de Pandora”. Es una forma de denominar a una patología o conjunto de patologías crónicas, recurrentes e idiopáticas que afectan a la función (y no exclusivamente a la estructura) del órgano o los órganos implicados, sin caer en la “trampa” de la nosología (Buffington, 2011). Por lo tanto, al designar esta patología como “cistitis intersticial idiopática” parece no captar la magnitud de las consecuencias derivadas de esta enfermedad en algunos gatos, esta dolencia va más allá de un simple engrosamiento estéril de la vejiga.

Un individuo que padece CIF, presenta de manera prominente signos de tipo urinario, pero parece más necesario realizar una evaluación a fondo de todo el individuo, ya que pueden determinarse una combinación de signos de naturaleza gastrointestinal, cutánea, cardiovascular, neurológico, endocrino o inmunológico. La gravedad de los signos es variable, en ocasiones la enfermedad es autolimitante y se presenta como un cuadro agudo que dura de 2 a 5 días, otros individuos manifiestan signos de manera recurrente, que desaparecen y aparecen en función del estrés al que está sometido el animal (Chew, 2009).

Tras las consideraciones anteriores, establecemos que para un correcto diagnóstico de la cistitis idiopática felina nos vamos a basar en tres pilares fundamentales:

1. Presencia de signos clínicos que hagan referencia a otros sistemas orgánicos además del urinario.

2. La gravedad de las manifestaciones patológicas aumentarán en función de sucesos o acontecimientos que favorezcan estrés.
3. Al realizar un enriquecimiento ambiental se produce remisión de los signos clínicos. (Buffington, 2011).

- Fisiopatogenia

Aunque en la actualidad en la fisiopatogenia de la cistitis idiopática felina todavía quedan muchas cuestiones por responder, los estudios realizados durante las dos últimas décadas sugieren que esta enfermedad es el resultado de una compleja interacción entre estímulos externos al gato y causas de tipo intrínseco. En este complejo proceso, encontramos alteraciones tanto en la vejiga de la orina como el sistema nervioso, observándose cierto desacoplamiento a nivel de hipotálamo, hipófisis y glándulas adrenales (Westropp et al, 2003).

Las principales hipótesis etiológicas identifican el estrés como un factor decisivo para la aparición de CIF, conviene aclarar que el estrés es un desencadenante, no la causa de la enfermedad (Dessal, 2014). La cistitis idiopática aparece con frecuencia en gatos indoor, es decir, aquellos gatos que tienen restringido el acceso al exterior. Existen otras circunstancias propias de la adaptación del gato a la vida doméstica que incrementan el estatus de estrés en estos animales, como la introducción de nuevo/s gato/s en el hogar, sobrepeso o vida muy sedentaria, inactividad o falta de juego con el propietario, entrada en la casa de un nuevo integrante (perro, bebé...), enfermedades concomitantes, alimentación a base de dieta seca únicamente, incapacidad para expresar el comportamiento de caza por falta de rascadores, factores climáticos, interacción exagerada con el dueño, espacio insuficiente para un animal o en ocasiones cuando es un grupo social felino grande, puntos de agua escasos o en ubicación inapropiada, bandeja de arena inadecuada o en número insuficiente, ausencia de separación de las zonas de juego, eliminación, comida y descanso, etc (Dessal, 2014).

Atendiendo a lo anteriormente establecido, el estrés juega un papel importante en la aparición del cuadro de CIF en gatos susceptibles. Por otro lado, existe la evidencia de que estos gatos manifiestan una respuesta exacerbada ante estímulos estresantes. En gatos sanos ante situaciones de estrés se induce la liberación de cortisol, inhibiendo la cascada hormonal anómala, responsable de gran parte de los signos clínicos. Al activar el SRS (sistema central de respuesta al estrés) hallamos alteraciones a nivel hormonal, nervios periféricos y sistema inmune. A nivel nervioso, se observa un aumento significativo de la IRTH (Tirosina Hidroxilasa Inmunorreactiva) en LC (*locus coeruleus*), núcleo localizado en el área cerebral, involucrado en

diversos efectos simpáticos relacionados con estímulos estresantes. Conviene recordar que la enzima IRTH es precursora de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina, etc), dicho de otra manera, limita la velocidad de síntesis de estas. El aumento de IRTH desencadena un aumento significativo de los niveles de catecolaminas y noradrenalina en plasma sanguíneo estos niveles se han demostrado incluso cuando el paciente está en reposo, lo que nos indica que se trata de una situación subyacente (Buffington, 2011).

Como consecuencia de un elevado flujo de noradrenalina se altera la permeabilidad del urotelio (epitelio o capa que recubre las vías urinarias), activándose los mecanismos de inflamación local mediados por el sistema nervioso. Un aumento significativo de la permeabilidad del urotelio acaba permitiendo el acceso de diversas sustancias presentes en la orina (protones, iones potasio) y toxinas a establecer contacto con fibras nerviosas aferentes presentes en la pared vesical. Se produce un aumento de la actividad de las fibras C, este acontecimiento parece ser el responsable de la transmisión de una sensación de dolor intenso al sistema nervioso central (Chew, 2009).

Aunque los cambios histológicos son inespecíficos, en ocasiones, durante el diagnóstico de CIF mediante cistoscopia podemos hallar hemorragias petequiales en la submucosa de la pared vesical, estas reciben el nombre de glomerulaciones. Este hallazgo puede estar relacionado con la liberación de neurotransmisores peptídicos como la sustancia P por parte de las fibras C, la sustancia P se acopla a los receptores de vasos sanguíneos en la pared vesical provocando fugas vasculares, dando lugar a un aumento significativo en la liberación de histamina por parte de los mastocitos, y contribuyendo a la aparición de edema e inflamación. Cabe agregar, que también existen receptores para la sustancia P en la musculatura lisa vesical, produciéndose fuertes contracciones musculares en este órgano, provocando dolor en el animal. Así mismo, la estimulación de estas fibras C acaba activando nuevas fibras C, ampliando la señal aferente e intensificando la percepción de dolor (Chew, 2009).

El urotelio de un gato sano se encuentra recubierto por una capa de glicosaminoglicanos (GAG) específicos denominados GP-51, estos se encuentran adyacentes a la luz vesical y su principal función es impedir la adherencia bacteriana y proteger al urotelio de la acción de diversos componentes urinarios. En gatos y personas con cistitis intersticial se ha identificado una excreción disminuida tanto de GAG urinarios totales como de GP- 51. Además, en investigaciones recientes se ha detectado la presencia de condroitín sulfato (un tipo de GAG) en el plasma de gatos con CIF, lo que lleva a la interpretación de que la disminución de concentración de este GAG en orina es a consecuencia de su reabsorción desde el urotelio

permeable (Buffington, 2011). Parece ser que este defecto traería como consecuencia directa el contacto de toxinas urinarias con los nervios sensitivos, siendo un nuevo origen de inflamación neurogénica vesical. Pero todavía no se sabe con certeza qué papel juega la capa de GAG en este trastorno, se ha reportado información de investigaciones realizadas en ratones hembra sanos en los cuales se hallaron lesiones uroteriales comparables tras ser sometidos a estrés (Veranic y Jezernik, 2001). A pesar de ello, ninguno de estos estudios fue capaz de determinar con exactitud si las alteraciones observadas hacen referencia únicamente a la zona vesical o tienen una distribución más amplia.

A nivel de la submucosa se ha detectado la presencia de edema, zonas hemorrágicas, dilatación de los vasos sanguíneos, y en ocasiones infiltración de mastocitos. Este último hallazgo, se cree que podría ser producto indirecto de la reacción al estrés y estaría involucrado en la fisiopatogenia del síndrome. Sin embargo, a nivel del músculo detrusor no se hallan lesiones significativas. No obstante, no se ha investigado la presencia de lesiones relevantes en los tejidos de otros órganos, por lo que no se puede determinar con precisión si los cambios identificados en las diferentes capas vesicales son clave en la patogenia o esta se debe a otras anomalías (Buffington, 2011).

Adyacente a los anteriores argumentos, parece existir un componente etiológico de tipo hormonal. Se han observado anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en pacientes con CIF. Mediante la estimulación con la hormona adrenocorticotropina (ACTH) durante periodos de estrés en gatos con cistitis idiopática, se han identificado bajos niveles de cortisol sérico (Westropp et al, 2003), un aumento en la concentración de factor de liberación de corticotropina (FLC) en el hipotálamo y de ACTH en la hipófisis anterior. De este último hecho, se deduce que en gatos afectados existe una insuficiencia adrenocortical primaria leve. Además, durante el examen histopatológico de la corteza suprarrenal se ha detectado una disminución de tamaño en la zona fascicular (donde se producen glucocorticoides) y la zona reticular (Westropp et al, 2003).

Parece ser que en gatos afectados, tras periodos prolongados de estrés aumenta el flujo de noradrenalina con ausencia de un aumento paralelo de los niveles de cortisol. Este suceso puede ser crucial para explicar la patogenia de CIF, puesto que el cortisol y otros esteroides adrenocorticales se encargan de bloquear la activación del sistema nervioso simpático e impiden su propia liberación mediante retroalimentación o feedback negativo a nivel de hipotálamo e hipófisis anterior con el objetivo de finalizar la respuesta de estrés. La baja

concentración de esteroides adrenocorticales puede repercutir negativamente sobre la permeabilidad epitelial (Chew, 2009).

La estimulación del SRS se ha asociado a una gran variedad de enfermedades de comportamiento, estas se caracterizan por presentar una combinación variable de síntomas, tales como letargia, vómitos, diarrea, fiebre, etc. La cistitis idiopática felina en ocasiones es incluida en este grupo de enfermedades, aunque todo apunta que se trata de una patología puramente orgánica, los gatos afectados reducen al mínimo la actividad metabólica, abandonan las actividades de cuidado corporal o de acicalamiento, así como todo tipo de interacción social (Chew, 2009)

Por otra parte, debemos recalcar que nos encontramos ante un proceso aséptico, en el mecanismo patogénico no interviene ningún microorganismo infeccioso, por lo que la detección de agentes patógenos nos sugiere pensar en la presencia simultánea de cistitis idiopática felina y otro síndrome del tracto urinario inferior (Buffington, 2011).

En definitiva, los últimos estudios realizados sobre cistitis idiopática felina intentan explicar la enfermedad mediante la interpretación de las anteriores hipótesis, aunque deja puertas abiertas a nuevas investigaciones sobre la etiopatogenia. A nivel práctico o clínico, en la mayoría de los casos nos vamos a encontrar con gatos muy susceptibles, rodeados de un ambiente muy estresante, con la pared vesical muy inflamada, y con mucho dolor.

- Tratamiento en el paciente felino

Las pautas de tratamiento a seguir varían en función del curso de la enfermedad. Nuestro principal objetivo en los casos agudos es disminuir la gravedad y duración de los signos clínicos. En casos refractarios nos interesa ampliar al máximo el intervalo entre episodios, y si nos encontramos ante un caso crónico intentaremos disminuir la gravedad de los síntomas.

El hecho de que sea una patología de naturaleza intermitente y dependiente tanto de factores intrínsecos como extrínsecos, dificulta la determinación de un tratamiento fiable y efectivo. Partiendo de la base de que los gatos con CIF son altamente susceptibles a estímulos externos, parece lógico que antes de comenzar con la terapia realicemos la identificación de los factores desencadenantes en nuestro paciente (introducción de un nuevo gato, mudanzas, bandeja inadecuada, mezcla de zonas etc). No todos los gatos que padecen la enfermedad necesitan tratamiento médico, puesto que en gran parte de los pacientes que padecen CIF no obstructiva los signos clínicos desaparecen espontáneamente en un periodo de aproximadamente una semana, con o sin apoyo terapéutico (Westropp, 2008).

El tratamiento de CIF debe cubrir todos los frentes. Por un lado, vamos a necesitar fármacos que bloqueen el ciclo de estimulación nerviosa para disminuir el dolor, los espasmos uretrales, la activación de mastocitos en la pared vesical y reducir su permeabilidad. Por otra parte, es importante reducir el nivel de estrés a través de la modificación o enriquecimiento ambiental para evitar recidivas y cronicidad de la enfermedad (Dessal, 2014).

Primera línea de tratamiento: suele ser el paso inicial a realizar en el tratamiento de un gato recién diagnosticado o que presenta un episodio agudo. Comenzamos con un programa de enriquecimiento ambiental positivo ya que en ocasiones podemos obviar la necesidad de un tratamiento farmacológico, podemos complementarlo con terapia analgésica, aunque no está demostrado que disminuya la duración del periodo agudo (Aybar, 2015).

Programa MEMO (multimodal environmental modification) o de modificación medioambiental, se considera el tratamiento más importante en los individuos con CIF. Aunque en la actualidad se ha producido la adaptación social de los gatos a la vida doméstica, estos felinos tienen un fuerte instinto cazador, son solitarios, territoriales y poco jerárquicos, además tienen tendencia a vivir en grupos cerrados con individuos determinados. Todo gato en condiciones indoor o que haga vida en el exterior debe contar con cinco recursos esenciales:

- Fuente de agua.
- Zona de eliminación o bandeja de arena propia.
- Zona de alimentación (comedero propio).
- Zona de confort o descanso.
- Zona de refugio, para esconderse y escapar de estímulos molestos, donde el animal puede sentirse seguro.

Cuando un gato no dispone de estos recursos o tiene que compartirlos con otros individuos o gatos que no pertenecen a su grupo social, se produce estrés (Gunn-Moore, 2011). La base del enriquecimiento medioambiental es garantizar que se cubren todas las necesidades del animal, a la vez que se aporta una mayor independencia al paciente. De esta forma atacamos el estrés para reducir la gravedad y recurrencia de los episodios de la enfermedad. En un estudio observacional en 46 gatos con diagnóstico presuntivo de CIF, se identificó una reducción significativa del nerviosismo, miedo, comportamiento agresivo y signos clínicos asociados al tracto urinario inferior felino (Buffington et al, 2001). La terapia está constituida por un conjunto estrategias, como podemos ver en el ANEXO I.

Segunda línea de tratamiento: comenzaremos con una terapia médica a base de fármacos en aquellos casos donde la modificación ambiental, de la dieta o el empleo de feromonas no haya resultado efectivo; también está indicado en gatos donde aparecen múltiples recidivas o el síndrome ha cronificado. No debemos abandonar todas aquellas estrategias del programa MEMO que hayan reportado beneficios a nuestro paciente.

*Analgesia.* Teniendo en cuenta el cuadro patogénico anteriormente indicado, parece más coherente proporcionar analgesia sistémica que a nivel local exclusivamente en la vejiga (Chew, 2009). No existen estudios que nos revelen la presencia de un fármaco ideal que sea completamente eficaz, ni se ha comprobado científicamente si la utilización correcta de analgésicos durante episodios agudos puede evitar recidivas en futuro cercano. El analgésico de primera elección es la buprenorfina (Buprex®), también podemos utilizar el butorfanol, aunque algunos autores no lo recomiendan por su corta duración (Carney et al, 2014). También está indicado el empleo de parches de fentanilo en gatos donde es difícil medicar, además supone menos estrés para el animal (Westropp, 2008).

Recientes estudios informan de las ventajas de utilizar citrato de maropitant (Cerenia®) adyacente al tratamiento tradicional de CIF, ya que a parte de su función antiemética también actúa como analgésico visceral (Niyom et al, 2013), se encarga de bloquear la activación de la sustancia P en el sistema nervioso central. Pero esta molécula presenta también un inconveniente potencial, la posología recomienda usarla como máximo cinco días consecutivos pero si se produce sobredosificación se agotan las reservas de dopamina en el sistema nervioso central y ocasiona temblores semejantes al mal de Parkinson. Sin embargo, algunos veterinarios han determinado que si se administra durante cinco días con un periodo de dos días de descanso no aparece este efecto secundario (Coates, 2013).

*Antiinflamatorios.* Se pueden utilizar en combinación con opiáceos aunque algunos autores recomiendan prescindir de ellos (Aybar, 2015). El más utilizado es el meloxicam (Metacam®) para paliar el dolor, reducir la inflamación y los espasmos uretrales (Palmero, 2015). Otros agentes antiinflamatorios como los glucocorticoides no resultan efectivos para la terapia de CIF, además, conllevan numerosos efectos secundarios cuando se administran con sonda permanente, como procesos infecciosos y pielonefritis (Lane, 2009).

*Antibióticos.* Partiendo de la premisa de que CIF es un proceso aséptico, parece poco lógico establecer una terapia con antibióticos, sólo está indicada en caso de que hayamos obtenido

un cultivo de orina positivo, en episodios obstructivos en los que realizamos cateterización se recomienda utilizar antibióticos, ya que a través de la sonda pueden introducirse agentes infecciosos, no es recomendable comenzar el tratamiento mientras la sonda permanece fija puesto que favorece la resistencia microbiana (Gunn-Moore, 2011).

*Agentes antiespasmódicos.* Se aplica en gatos que presentan recidivas de tipo obstructivo, reduciendo el espasmo uretral podemos disminuir la gravedad de los signos clínicos y el riesgo de obstrucción. Podemos emplear acepromacina (Calmosedan®) tras el sondaje para evitar de nuevo la obstrucción, complementamos la terapia con la utilización de prazosina (Minipress®), también consideramos el uso de otro antagonista del receptor alfa como la fenoxibenzamina en el caso de gatos machos con CIF obstructiva (Carney et al, 2014), algunos autores también apuntan los beneficios del drantoleno como relajante del músculo esquelético de la uretra prostática, el espasmo se produce frecuentemente en machos (Lane, 2009).

*Antidepresivos tricíclicos (ATC).* Cuando aparece recidivas tras la implantación del programa MEMO, podemos optar por complementar la terapia con drogas psicoactivas, nunca en sustitución de las estrategias de comportamiento. Los ATC son fármacos con acción anticolinérgica reduciendo la contracción del músculo detrusor, antiinflamatoria, antihistamínica, analgésica y produce sedación leve. En la actualidad, la mayoría de los psicofármacos no están aprobados para ser usados en gatos, por lo que estos deben ser empleados siempre bajo consentimiento del propietario (Carney et al, 2014). Uno de los primeros ATC recetados ha sido la amitriptilina. Un estudio realizado en 36 gatos, muestra que en tratamientos a corto plazo, si realizamos una interrupción brusca, se favorece la recurrencia temprana de los signos clínicos. Sin embargo, podemos observar efectos beneficiosos si lo administramos diariamente durante 4 o más semanas (Kraijer et al, 2003). A pesar de sus beneficios a largo plazo, puede dar lugar a efectos secundarios como aumento de peso, somnolencia y disminución del acicalamiento. Por ello, es recomendable realizar análisis de control asiduamente en pacientes con tratamiento crónico para evitar efectos secundarios como hepatotoxicidad, trombocitopenia y neutropenia, especialmente en animales cardiopatas (Chew, 2009). Otro ATC utilizado es la clomipramina (Clomicalm®), varios autores consideran que es mejor tolerada que la amitriptilina por los pacientes felinos (Lane, 2009). Por otro lado, se propone como alternativa a los ATC, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina (Prozac®), indicados para casos de CIF y micción inadecuada, estos presentan menos efectos adversos, pero es una propuesta novedosa y todavía no existen estudios relevantes (Gunn-Moore, 2011).

*Nuevas estrategias nutricionales.* Existen moléculas a nivel nutricional que pueden servir de tratamiento de soporte para los efectos derivados del estrés y que por lo tanto puede ser relevante para complementar la terapia de CIF. La alfa-casozepina es un derivado de la caseína (componente de la leche), usando alimentos que la incorporan (Calm de Royal Canin®) podemos prevenir situaciones de estrés o la podemos utilizar como apoyo cuando estas ya han aparecido (cambio de hogar, visita al veterinario), además mejora la reacción del animal ante personas desconocidas, reduce la ansiedad o posibles agresiones. Observamos la efectividad a los ocho días de tratamiento y no conlleva efectos secundarios. En esta misma dirección, encontramos el aminoácido L-triptófano, precursor metabólico de la serotonina, este neurotransmisor regula la ansiedad, el apetito, el sueño o el estado de ánimo (Baciero, 2009).

*Glicosaminoglicanos.* En gatos enfermos se ha podido detectar una excreción disminuida de GAG, por lo que parece obvio que mediante la adición de suplementos de estas moléculas podamos reparar el defecto que existe en el urotelio. En CI humana se ha observado una disminución de los signos clínicos tras varios meses de tratamiento (Palmero, 2015). Sin embargo, existen varias investigaciones realizadas en felinos que no han ofrecido resultados satisfactorios. En un estudio donde se utilizó glucosamina N-acetilo (GAG) oral o placebo, no se encontraron diferencias relevantes entre los dos grupos, ambos mejoraron a consecuencia que el 90% de los propietarios modificaron la dieta de los pacientes (Gunn-Moore y Shenoy, 2004), este mismo compuesto fue sometido a estudio en un grupo de 19 gatos enfermos y 10 sanos, y se observó que su administración por vía oral provocó una mayor concentración de GAG en el plasma de los gatos con CIF (Panchaphanpong et al, 2011). Sin embargo, la administración de otros tipos de GAG como el pentosan polifosfato (PPS) no ofreció beneficios en las investigaciones realizadas (Chew, 2009). Como revelan los ensayos elaborados por diferentes autores, la terapia con GAG a nivel general ofrece resultados ambiguos, aunque varían en función del GAG empleado, por lo que en medicina veterinaria todavía no existe la evidencia de que estos componentes disminuyan la gravedad del trastorno o eviten la recurrencia. En consecuencia, podemos incluirlos en una terapia siempre que sea junto a un programa MEMO u otros fármacos en casos crónicos.

## II. Cistitis intersticial en humanos

Cuando pronunciamos la palabra cistitis, casi siempre la relacionamos con el concepto de inflamación vesical bacteriana producida frecuentemente por E. coli, no obstante existe una amplia variedad de cistitis descritas en la actualidad, producidas a consecuencia de agentes

radiactivos, tras un tratamiento quimioterápico, las denominadas eosinofílicas, quísticas, glandulares, etc. Por otro lado, encontramos cistopatías crónicas de causa desconocida, entre ellas la cistitis intersticial adquiere mayor importancia por su gravedad y difícil diagnóstico (Vargas, 2001).

- Fisiopatogenia

En la fisiopatogenia de la cistitis intersticial (CI) humana todavía quedan muchas incógnitas por resolver. Se describe como una enfermedad inflamatoria, crónica, vesical e idiopática, debemos recalcar que al igual que la CIF, la CI humana representa un conjunto de trastornos que aún no han sido determinados con exactitud, entre los cuales la inflamación representa una de las características más importantes para algunos pacientes (Fall et al, 2008). Recientemente, tras la propuesta realizada por la Sociedad Europea para el Estudio de la CI/SDV (ESSIC), los clínicos hacen referencia a este trastorno con la denominación de síndrome de dolor vesical (SDV) o síndrome de la vejiga dolorosa (SVD) para enmarcarla dentro de un término general que se adecue mejor a la sintomatología que presenta (García-Matres, 2015).

La CI humana parece tener elementos comunes con su patología homóloga en el gato, la CIF. A pesar de que en la actualidad no contamos con estudios que nos revelen las causas que las producen, existen indicios que demuestran la participación de un urotelio vesical anormal o defectuoso en ambas patologías (Keay et al, 2014). A continuación vamos a realizar una revisión de sus similitudes, así como sus principales discrepancias, con el objetivo de entender la relación que existe entre ambos síndromes.

Los pacientes de CI manifiestan dolor o malestar en la zona abdominal así como signos que comprometen las vías urinarias bajas, entre los cuales destacan urgencia y aumento de la frecuencia miccional, además de nicturia, en ausencia de infección. Este síndrome tiene un importante componente psicológico cuando los pacientes ven mermada su calidad de vida (García-Matres, 2015). En los humanos vamos a establecer dos subtipos, por un lado encontramos la cistitis intersticial clásica o ulcerosa, donde hallamos mediante cistoscopia las denominadas úlceras de Hunner en la mucosa y submucosa de la pared vesical. Podríamos asemejar esta lesión con las glomerulaciones o hemorragias petequiales de la submucosa que identificamos en algunos pacientes felinos (Chew, 2009). Por otro lado, el segundo subtipo es más frecuente, en este caso no localizamos lesiones ulcerosas en la pared vesical, pero presenta el mismo cuadro sintomático. Estas dos formas difieren en su etiopatogenia, la CI clásica parece tener un origen de tipo inflamatorio intrínseco de la vejiga, mientras que la CI ulcerosa podría tener un componente de tipo neurológico (Buffington, 2011). Al igual que en

los gatos, vamos a realizar su diagnóstico por exclusión. En 1987, el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), en un esfuerzo por imponer criterios comunes de diagnóstico, estableció la observación de úlceras de Hunner como criterio de inclusión automático. El dolor pélvico y tenesmo vesical, así como hemorragias en la submucosa son factores que nos permiten emitir un diagnóstico de CI con seguridad. La presencia de cualquier otra patología urinaria (tumores, cistitis por ciclofosfamida, urolitiasis, cáncer de útero, etc), el hecho de tener menos de 18 años o un episodio que dure menos de 12 meses son criterios suficientes para excluir su diagnóstico (Hanno, 2007).

Los resultados de varios estudios de prevalencia de la enfermedad han revelado que es más alta de lo que parecía en un inicio. Las primeras investigaciones se realizaron en base a resultados diagnósticos emitidos por médicos. Recientemente se elaboran mediante cuestionarios propuestos a los pacientes. Este incremento parece ser consecuencia de la versatilidad del cuadro clínico, así como la falta de criterios de diagnóstico consensuados en los estudios iniciales, lo cual permitió que la enfermedad estuviera infradiagnosticada. Los resultados coinciden en que existe una prevalencia mayor en las mujeres, un estudio reciente reveló que 1 de cada 4-5 mujeres y 1 de cada 20 hombres en Estados Unidos pueden padecer la enfermedad, se establece con una relación de la mujer respecto al hombre de aproximadamente 10:1. En diversas investigaciones, se han detectado signos clínicos compatibles con CI en hombres que padecen prostatitis crónica, aunque los resultados de los biomarcadores urinarios discrepan (Parsons et al, 2007).

No hay consenso a la hora de esclarecer su etiopatogenia. Gran parte de los autores coinciden en que se trata de un síndrome heterogéneo. La mayor parte de las hipótesis planteadas en CIF han sido aplicadas a la especie humana. Aunque en la actualidad ambas están en continua revisión, parece necesaria la obtención de mayor información para llegar a una teoría más consolidada. Muchos de los estudios realizados apuntan que, al igual que en el paciente felino, la CI también podría tener un origen multifactorial, con un grupo de acontecimientos que se ensamblan entre sí para dar lugar a un complejo mecanismo patogénico, a continuación detallamos las principales hipótesis.

Al igual que en la CIF, se han determinado datos relevantes que sugieren un origen neurobiológico para la etiología de esta enfermedad. Como en los pacientes felinos, se describe una cascada de eventos que participan en una especie de mecanismo de retroalimentación. El factor desencadenante parece ser un incremento en la inmunorreactividad de la enzima IRTM en el tejido vesical, lo cual se traduce como una mayor

inervación simpática. Como consecuencia de la disfunción en la permeabilidad del urotelio, así como una posible hiperexcitabilidad de las vías aferentes del tracto urinario, se produce contacto de componentes tóxicos presentes en la orina con fibras nerviosas de la mucosa vesical, esto provoca la activación de las fibras C, facilitando la liberación de sustancia P. A continuación se produce liberación de mediadores de la inflamación a cargo de mastocitos. En definitiva, se produce un intenso dolor en el individuo afectado. En la misma dirección, se ha recalcado la posibilidad de un posible factor subyacente en pacientes con CI, en un estudio realizado en 33 mujeres se detectó un mayor volumen de materia gris en la corteza somatosensorial primaria derecha, la cual se ha relacionado con una mayor sensibilidad al dolor (Kairys et al, 2015). Como ocurre en el gato, es posible que estímulos estresantes o experiencias adversas afecten de manera exacerbada a estos individuos (Buffington, 2011).

Una de las teorías que más fuerza adquiere en la actualidad es la que apunta una posible deficiencia de glicosaminoglicanos o alteración de la permeabilidad del urotelio, como se describe en la especie felina. A nivel macroscópico se suele observar agrietamiento en la mucosa vesical así como desprendimiento del urotelio, el hallazgo de tejido de granulación en el subtipo clásico o ulceroso nos sugiere un proceso de reparación. En la CI no ulcerosa, a pesar de presentar una sintomatología grave, encontramos una mucosa vesical inalterada y con escaso infiltrado inflamatorio (Johansson y Fall, 1990). Como consecuencia del defecto en el revestimiento vesical, se produce la exposición de filamentos nerviosos de la mucosa a diferentes componentes o sustancias tóxicas presentes en la orina, destaca la difusión del potasio a través de la barrera epitelial siendo un importante precursor del proceso inflamatorio producido en este síndrome (Gallo et al, 2007). A raíz de esta deficiencia, recientemente ha surgido la necesidad de utilizar biomarcadores urinarios que nos permitan diferenciar la CI de otros trastornos sensoriales vesicales como el síndrome de la vejiga hiperactiva. Investigaciones contemporáneas se centran en ciertos marcadores, entre ellos encontramos relevantes algunos glicosaminoglicanos como los GAG sulfatados o el uronato (Lokeshwar et al, 2005), también se evidencia una disminución del condroitín sulfato en el urotelio (Keay et al, 2014). Otros biomarcadores interesantes son el factor antiproliferativo, el factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina, óxido nítrico, etc (Kuo, 2014). El conocimiento completo del mecanismo por el cual estos componentes aparecen alterados, podría derivar en una correcta comprensión de la patogenia (Keay et al, 2014).

Diversos estudios revelan una alteración en el metabolismo del óxido nítrico. En un examen de la actividad de la óxido nítrico sintetasa por quimioluminiscencia, se detectaron

concentraciones veinte veces superiores en pacientes con CI respecto a otros con trastornos no inflamatorios (Ehrén et al, 1999), por ello este componente resulta perfecto para ser utilizado como marcador en el diagnóstico diferencial, además se utiliza un procedimiento mínimamente invasivo. Tras valorar este hallazgo, se detectó que la producción de óxido nítrico a partir de la óxido nítrico sintetasa inducible podría estar involucrada en la disfunción de la permeabilidad epitelial en gatos con CIF (Birder et al, 2005).

En la cascada de reacciones anteriormente detallada, la sustancia P favorece la activación de mastocitos. La concentración de estas células es 10 veces mayor en el subtipo clásico que en pacientes control o en muestras de CI no ulcerosa (Peeker et al, 2000). Recientemente, se ha propuesto utilizar el índice de mastocitos en el músculo detrusor vesical como criterio de diagnóstico, aunque aporta escaso valor ya que no nos permite diferenciar la CI del síndrome de vejiga hiperactiva (Gamper et al, 2015). Los mastocitos son células inmunitarias que se comportan como liberadores de mediadores inflamatorios como la histamina, el factor de necrosis tumoral, leucotrienos, serotonina, citocinas o prostaglandinas. Estos a su vez, provocan una inflamación intensa de la pared y mucosa vesical, así como la activación neuronal; de esta manera podríamos explicar muchos de los síntomas o lesiones que evidenciamos en la CI clásica (dolor, fibrosis o neovascularización en la pared vesical).

La existencia de un urotelio alterado facilita el paso de sustancias presentes en la orina. La orina humana contiene componentes catiónicos de bajo peso molecular, los cuales pueden tener efectos citotóxicos causando lesiones en la mucosa vesical. Este efecto citotóxico puede ser anulado por la glicoproteína Tamm-Horsfall (THP), cuando esta proteína presenta déficit en ácido siálico, como ocurre en los individuos con CI, supone un factor crítico en la fisiopatogenia de la enfermedad por su función protectora (Parsons et al, 2007).

Algunos autores han identificado un posible origen autoinmune, aunque sin resultados satisfactorios. En estudios pasados se detectaron anticuerpos antinucleares, lo que indica que la CI podría cursar con un mecanismo autoinmune similar al lupus (Jokinen et al, 1972). Más adelante, se hallaron autoanticuerpos mediante una técnica de inmunofluorescencia, aunque no se estableció una relación lógica entre el título de cada paciente y su influencia en la sintomatología. En la misma línea de investigación, en las últimas décadas se ha estudiado la relación de la CI con otras enfermedades, en muchos casos de carácter concomitante, entre ellas el síndrome de Sjögren (SS). Actualmente se considera que la CI tanto asociada al SS como de manera individual está infradiagnosticada, se reveló que en pacientes con ambos síndromes se producía remisión de la sintomatología de la cistitis tras el tratamiento inmunosupresor

(tracolimus y un corticoesteroide) propio del SS, este hallazgo refuerza la hipótesis planteada (Ueda et al, 2014).

Gay Hunner fue uno de los primeros investigadores que teorizó con la idea de que un agente bacteriano podría ser el responsable de las úlceras localizadas en mujeres con este síndrome (Buffington, 2011). La posibilidad de que esta enfermedad pudiera estar relacionada o causada por agentes infecciosos ha sido estudiada durante mucho tiempo. A lo largo de las tres últimas décadas la mayoría de las técnicas utilizadas no han logrado proporcionar una evidencia convincente de que un agente vírico, fúngico o bacteriano concreto esté asociado o sea el origen de este trastorno. No obstante, en las primeras investigaciones se logró detectar ADN de bacterias Gram negativas mediante PCR en el tejido vesical de pacientes con CI (Domingue et al, 1995), a pesar de ello los estudios más contemporáneos rechazan esta hipótesis, al no concordar con el hecho de que la gran parte de los pacientes no suelen manifestar crecimiento microbiano en los cultivos de orina. Además, en aquellos pacientes que presentan cultivos positivos, el tratamiento con antibióticos ha resultado ineficaz. Por otro lado, los pacientes con CI podrían ser más vulnerables a la colonización microbiana (Buffington, 2011). En definitiva, en la actualidad se sigue indagando sobre esta teoría, aunque a nivel clínico es rechazada.

En diversos estudios se identifican hallazgos citoscópicos a consecuencia de una posible hipoxia, se describe déficit en la densidad microvascular del suburotelio de mujeres con CI (Rosamilia et al, 1999), además de disminución en la perfusión vesical. El tratamiento con oxígeno hiperbárico aporta resultados satisfactorios al disminuir la variedad de síntomas de la CI (Van Ophoven et al, 2006), este acontecimiento apoya la hipótesis patogénica.

Adyacente a la diversidad de teorías etiológicas planteadas con anterioridad, se establece una línea común entre todas ellas, se ha identificado una interacción entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario. Los síntomas de tipo inmune y/o inflamación neurogénica podrían ser exacerbados posiblemente por la activación constante del factor nuclear NF-kappaB. Por otro lado, se ha detectado una mayor actividad en mastocitos situados cerca de fibras nerviosas que han podido ser influenciados por elevadas concentraciones de triptasa, estradiol, corticoliberina, factor de crecimiento nervioso, neurotrofina-3 o factor de crecimiento neurotrófico, algunas de estas sustancias son empleadas como biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de CI (Okragly et al, 1999).

En la especie humana, se observa con relativa frecuencia la concomitancia de este síndrome con otras enfermedades. Además del síndrome de Sjögren, al que ya hacemos

referencia anteriormente, se describen una mayor tendencia a presentar enfermedades como el síndrome de fatiga crónica, determinadas alergias, mayor sensibilidad cutánea o lupus eritematoso sistémico, el cual es padecido por los pacientes con CI con una probabilidad 30 veces superior en comparación con el resto de la población (Alagiri et al, 1997). A menudo la CI aparece junto a otras patologías asociadas a dolor visceral como el síndrome de colon irritable o enfermedad inflamatoria intestinal, diversos estudios en animales han demostrado que existe una interacción bidireccional entre la vejiga y el intestino, ya que al provocar colitis de manera experimental en ratas, se observó un incremento en la frecuencia urinaria, mayor infiltrado de mastocitos, así como en la excitabilidad de las vías aferentes de la vejiga. Se ha constatado que individuos que padecen fibromialgia son más propensos a presentar CI/SDV, ambas patologías están infradiagnosticadas y en ocasiones mal tratadas, este hallazgo nos indica la importancia de llevar a cabo un tratamiento con enfoque multimodal (Suskind et al, 2014).

- Tratamiento en la especie humana

En las dos últimas décadas se han propuesto variadas opciones terapéuticas para paliar la sintomatología de CI/SDV, además la mayor comprensión del mecanismo patogénico permite abordar con mayor precisión las posibles causas subyacentes. No existe un tratamiento predeterminado para todos los pacientes, se debe realizar un plan terapéutico personalizado para cada individuo en función de la fase clínica en la que se encuentre, se ha demostrado que en las primeras etapas de CI el paciente es mucho más sensible al tratamiento (Parsons et al, 2007). A continuación, se establecen las opciones terapéuticas más relevantes por sus diferencias con CIF o por su aportación al tratamiento en la especie felina.

Primera línea de tratamiento. Establecemos una serie de normas que eviten estímulos estresantes (dejar de fumar, hacer ejercicio...) o malos hábitos alimenticios que puedan agravar el cuadro sintomático (alimentos que causan irritación como el tomate, frutas ácidas, café, chocolate...), además de entrenamiento vesical y relajación del suelo pélvico (García-Matres, 2015). Uno de los principales síntomas es el dolor crónico, parece lógico utilizar analgésicos como tratamiento farmacológico de primera línea, pero determinados pacientes muestran una respuesta deficiente a estos fármacos. Se contempla la utilización de opiáceos en pacientes con episodios cada vez más continuados, su uso a largo plazo se considera en casos excepcionales.

Segunda línea de tratamiento. Comenzamos a utilizar fármacos orales como el pentosan polisulfato (PPS, Elmiron®), que parece reponer la deficiencia en GAG del urotelio, y en

consecuencia reduce la permeabilidad y la inflamación, mejorando el cuadro clínico. El efecto es bien tolerado de manera general en los individuos afectados por CI/SDV.

Una semejanza con CIF es la utilización de ATC como la amitriptilina en casos de CI refractaria, por su función principal como ansiolítico reduce en mayor medida la intensidad de dolor y el tenesmo vesical, resulta deficiente al paliar síntomas como el incremento de la frecuencia miccional. Estudios revelan una respuesta satisfactoria, segura y eficaz en tratamientos a largo plazo, a pesar de manifestar efectos adversos como aumento de peso o sequedad bucal.

Partiendo del posible origen autoinmune de la CI, se propone un agente inmunosupresor, la ciclosporina A. Sometiendo este fármaco a un estudio comparativo con PPS se evidenciaron resultados positivos superiores de la ciclosporina A en parámetros examinados (75% de la ciclosporina A frente a 19% de PPS ), no obstante presenta mayor tasa de efectos adversos como hiperplasia gingival, parestesias en extremidades, dolor abdominal (Sairanen et al, 2005).

En ocasiones, para reducir el uso de tratamientos opiáceos se prescribe un antiepiléptico como tratamiento coadyuvante, la gabapentina. Se utiliza para reducir el dolor visceral provocado por la inflamación neurogénica, ensayos realizados en pacientes avalan un resultado eficaz (Hansen,2000). Entre las opciones terapéuticas orales destaca la utilización de suplementos alimenticios como CystoProtek®, útil en pacientes crónicos. Constituido a base de sulfato de glucosamina, hialuronato sódico y sulfato de condroitina, destinados a suplir el déficit de GAG en el urotelio (Theoharides et al, 2008). Como ya hemos indicado con anterioridad, los mastocitos liberan histamina, como novedad terapéutica con respecto a CIF, se introducen los antihistamínicos (hidroxicina) como antagonistas de los receptores H1. En estudios iniciales se demostró que un 90% de los pacientes presento mejoría en el cuadro sintomático de CI y de otras patologías asociadas como alergias, síndrome de colon irritable (Theoharides y Sant, 1997).

En la especie humana, el uso de corticoides (prednisona) está justificado sólo en casos refractarios de CI clásica o ulcerosa, se recomienda realizar un ensayo con disminución progresiva de la dosis para evitar efectos secundarios (Soucy y Grégoire, 2005). El uso de antibióticos no resulta relevante para la resolución de CI/SDV, como han demostrado diversos ensayos realizados en pacientes.

Tercera línea de tratamiento: En fases avanzadas o en casos refractarios podemos recurrir a la terapia endovesical, mucho más efectiva ya que nos permite alcanzar una elevada concentración de fármaco en el órgano diana, la vejiga de la orina, evitando efectos

secundarios generalizados. El dimetilsulfóxido (DMSO) es un disolvente químico utilizado por su efecto antiinflamatorio, analgésico y miorrelajante. La instilación de solución DMSO presenta una tasa de respuesta positiva del 75%, el tratamiento presenta un efecto residual de 16-72 meses y entre alguno de sus efectos adversos destaca el posible depósito pigmentado en el cristalino (Neuhaus y Schwalenberg, 2012).

La aplicación intravesical de anestésicos locales (lidocaína alcalinizada) en combinación con heparina, también ha reportado resultados positivos manteniendo este efecto a largo plazo, aunque todavía no han sido concretados los intervalos de tratamiento más efectivos (Nomiya et al, 2013).

La administración de PPS por vía oral reduce su biodisponibilidad posterior, por lo que se ha propuesto dosificar esta glucoproteína de forma intravesical. Investigaciones recientes demuestran que el empleo de ambas vías de administración de manera simultánea aporta mayores beneficios al complementarse y aumentar la concentración de PPS (Davis et al, 2008). Como alternativa a Cystoprotek®, podemos suministrar ácido hialurónico y sulfato de condroitina por vía endovesical, combinados o de manera individual. En diversos análisis se evidencia reducción en dolor pélvico y otros signos urinarios, además de un incremento de la calidad de vida para el paciente (Cervigni et al, 2008).

Los vainilloides, como la resiniferatoxina (RTX) o la capsaicina (extracto de guindilla) son moduladores de la actividad neuronal. Dichos componentes reducen significativamente el dolor vesical. Sin embargo, ofrecen escasa mejoría en otros signos urinarios como la frecuencia urinaria o nicturia (Guo et al, 2013).

La cistoscopia mediante hidrodistensión vesical es un método diagnóstico, pero en muchos casos logra una atenuación transitoria del cuadro clínico. El compendio de estudios y ensayos experimentales realizados a lo largo de la historia no ofrecen datos concluyentes, aunque sí se datan resultados positivos. Esta técnica se realiza en un quirófano bajo anestesia general o epidural, pero se ha propuesto como alternativa la administración de medicamentos electromotrices (AMEM), los resultados cistoscópicos obtenidos y la capacidad de distensión vesical son similares con ambas técnicas (Rose et al, 2005).

Cuarta y quinta línea de tratamiento. Se ha demostrado que la inyección de toxina botulínica presenta efectos antinociceptivos en vías aferentes de la vejiga, se observa una mejoría en la sintomatología y funcionalidad del órgano (Rose et al, 2005). La inhalación de oxígeno hiperbárico reduce el dolor, aunque no mantiene su efecto a largo plazo.

Como última alternativa para pacientes crónicos y donde se ha fracasado con el resto de tratamientos, se propone la enterocistoplastia con o sin cistectomía (García-Matres, 2015).

#### **4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Nos encontramos ante dos procesos idiopáticos y hasta el momento, muy semejantes en su mecanismo patogénico. Nos planteamos los siguientes objetivos:

- Profundizar en las similitudes y discrepancias establecidas en el mecanismo patogénico de ambos síndromes, para lograr un conocimiento más amplio de cistitis idiopática felina.
- Para complementar nuestro estudio bibliográfico, revisamos los casos más relevantes de CIF atendidos en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Zaragoza desde febrero a mayo de 2015, con el propósito de analizar las características clínicas, biopatológicas y contrastar la terapia que se aplica y posibles mejoras.
- Realizaremos una revisión de las principales moléculas empleadas en la especie humana, con el objetivo de aportar alternativas de tratamiento a las ya empleadas en la especie felina.

#### **5. METODOLOGÍA**

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica, de artículos científicos procedentes de publicaciones biomédicas (*Urology, Journal of Veterinary Internal Medicine, Journal of feline medicine and surgery, International urogynecol journal pelvic floor dysfunct, Public Library of Science One*, etc.) obtenidos a partir de bases de datos o bibliotecas digitales como *Pubmed, Sciencedirect, Medline*, etc. También se han utilizado artículos y documentos de publicación reciente (*ARGOS, Veterinary times*), de las páginas webs veterinarias más importantes. Las palabras clave más introducidas en los campos de búsqueda son *cystitis, interstitial, treatment, glycosaminoglycan, bladder, feline*, etc.

Así mismo, se ha llevado a cabo una revisión de 13 casos de gatos con clínica de enfermedad de tracto urinario inferior. A partir de estos, hemos realizado un análisis exhaustivo de los factores desencadenantes en los pacientes que fueron diagnosticados de CIF. Para recopilar y analizar la información utilizamos el programa Excell; más adelante, una vez determinados los 6 gatos con CIF, se creó una nueva tabla donde se amplió la información referente a los factores desencadenantes de la enfermedad (bandejas, alimentación, actividad de juego), para la obtención de estos nuevos datos se realizaron encuestas por vía telefónica

con los propietarios. El análisis es de tipo cualitativo, ya que partimos de un tamaño de muestra demasiado bajo, por lo que un estudio cuantitativo no sería representativo en nuestro caso.

## **6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Tras la realización del estudio cualitativo de datos recopilados en 13 gatos con signos de FLUTD, de los cuales 6 fueron diagnosticados de CIF, se obtuvieron los siguientes resultados:

*Anamnesis: información general referente a los gatos con CIF (tabla 1 de Anexo II).*

- Todos los individuos con CIF fueron machos. En 5 de los 6 gatos examinados se detectó un cuadro de FLUTD obstructivo, en algunos casos de tipo recurrente, más frecuente en machos. Partiendo de esta premisa, podríamos explicar el elevado porcentaje.
- Dos de cada 3 de los pacientes con cistitis presentaban una edad superior a 7 años.
- La mitad son gatos persas y el resto común europeo. La raza no parece ser un factor significativo.
- Todos los examinados presentaban un peso superior a los 3 kg. Un factor desencadenante de CIF es la obesidad, en nuestro examen todos los individuos tenían un peso óptimo de acuerdo a su sexo y raza.
- Dos de cada 3 individuos afectados por CIF no estaban esterilizados.

Dado que nuestra muestra es pequeña, la valoración de estos aspectos no ha resultado significativa de manera global.

*Anamnesis: información sobre manejo, alimentación y enriquecimiento ambiental (tabla 2-6 de Anexo II)*

- Cinco de los 6 de los pacientes examinados con CIF no tienen acceso al exterior. La CIF aparece con mayor frecuencia en gatos susceptibles indoor, nuestro análisis confirma esta presunción.
- Cinco de los 6 individuos con CIF vive en pisos o viviendas relativamente pequeñas. Un espacio limitado en adición a un ambiente no enriquecido, dificulta el correcto desarrollo de la conducta depredadora felina, favoreciendo inactividad y obesidad, factores desencadenantes del síndrome.
- La mitad comparte hábitat con animales de otras especies, principalmente perros de reciente llegada. La entrada de un nuevo individuo que invade la zona de confort de un gato susceptible, puede constituir una fuente de estrés considerable. Entre los 13

gatos analizados sólo 2 han recibido una nueva mascota en un periodo próximo a los síntomas, finalmente son diagnosticados de CIF.

- La mitad convive con otros gatos. El establecimiento de un grupo social equilibrado en un piso, implica suministrar los 5 recursos esenciales para todos sus integrantes; los propietarios que tienen más de un gato en sus hogares (B, E y F) han cometido errores en diferentes aspectos ambientales (insuficiente número de bandejas, varios gatos compartiendo comedero...).
- La mitad de los pacientes, se alimentaban únicamente a base de pienso comercial seco, el resto de propietarios complementaba el pienso seco con alimento en formato húmedo (latas apetitosas), así como comida casera. Los gatos que consumen exclusivamente pienso seco son propensos a presentar orinas hiperestenúricas, como se confirma en el caso del paciente C. No obstante, no podemos establecer una relación directa entre ambos factores porque en el resto de casos no se produce dicha correspondencia, además partimos de una muestra poco significativa.
- La mitad de los propietarios administraba pienso de forma fraccionada a lo largo del día, el resto de gatos llevaba a cabo una alimentación *ad libitum*.
- Cinco de los 6 gatos fueron alimentados en un lugar fijo, los propietarios suelen escoger la cocina para ubicar el comedero de su mascota.
- Dos de cada 3 gatos tiene su propio comedero y sólo la mitad de los examinados tiene su propio bebedero.
- Cinco de los 6 individuos con cistitis se alimentaba junto al resto de mascotas con las que convive, existiendo en varios casos rivalidad por la comida, constituyendo una fuente de estrés para el paciente felino.
- La mitad de los propietarios no suministraba enriquecimiento ambiental (rascadores, pasarelas...) a sus gatos, como consecuencia la mascota suele producir desperfectos en el mobiliario (paciente A). El resto jugaba de vez en cuando con su gato y le ofrecía juguetes estándar y rascadores.
- Todos los gatos analizados tenían bandejas abiertas, pero dos de ellos (B y F) la compartían con otros gatos, originándoles estrés. La mitad de los propietarios utilizó arena perfumada de forma regular o en los días previos al episodio de FLUTD, pudiendo constituir una novedad que puede provocar rechazo en el felino. Dos de cada 3 gatos tenía ubicada la bandeja en el baño, el resto tenía ubicada en la misma habitación la caja de arena, el comedero y bebedero, no se está separando correctamente las zonas de eliminación y de alimentación, estresando al gato.

- Dos de cada 3 propietarios encuestados asociaba un evento estresante (viaje, llegada de un nuevo perro/ gata, mala relación con el resto de mascotas) con la aparición de los síntomas. El resto no identificaba fuentes de estrés en sus gatos, aunque a través del análisis de datos vemos como han fomentado la aparición de estímulos estresantes mediante un suministro deficiente de recursos imprescindibles.

*Resultados en el análisis biopatológico de los gatos con CIF (tabla 7-12 de Anexo II).*

- Cinco de los 6 de los gatos con CIF fueron atendidos de manera urgente por un cuadro obstructivo (anuria). La mitad presentaban periuria. En 5 de los 6, tras el sondaje, cistocentesis o en los intentos por orinar se identificó hematuria. Todos los pacientes aparecieron con síntomas no urinarios y malestar general, y la mitad también manifestaba vómitos y anorexia.
- En 5 de los 6 gatos con cistitis, se detectaron alteraciones en el urianálisis, la mayor parte presentaba hematuria.
- Todos los pacientes a los que se les sometió a una ecografía abdominal, fueron diagnosticados de cistitis. La mitad presentó simultáneamente arenillas.

*Pautas de tratamiento*

- Todos los pacientes recibieron pautas multimodales que se centraron en la modificación de la dieta (c/d Hill's®) así como el suplemento dietético con comida húmeda, la aplicación de hormonas felinas (Feliway®), recomendación de esterilización, y enriquecimiento ambiental (rascadores, acceso al exterior...).
- Dos de cada 3 pacientes recibió tratamiento en urgencias a base de antiespasmódicos (pasmopina o prazosina). Uno de cada 3 recibió analgesia a base de buprenorfina que se prolongó como tratamiento para casa. En 2 de cada 3 pacientes se administraron antibióticos (Convenia®, Alsir®, Synulox®) como ensayo terapéutico por una posible cistitis de origen infeccioso, o la aparición de infección como complicación de CIF. Dos pacientes fueron suplementados con Cystaid® (complemento dietético a base de GAG), a dos pacientes se les administraron antiinflamatorios no esteroideos (Metacam®, Meloxidyl®). Cerenia® fue utilizado en uno de los pacientes, aunque probablemente fuera por su acción antiemética. No se empleó en ningún caso ATC. No podemos valorar la efectividad de estos fármacos de manera individual, porque la muestra obtenida no es representativa. Además, se administraron junto a otras moléculas y terapias multimodales, en algunos pacientes perduró la fuente de estrés al

llegar a su domicilio, y muchos propietarios reconocen no haber seguido la terapia por olvidos o despistes.

- Tras la pauta terapéutica inicial, sólo manifestaron mejoría 2 individuos, en el resto se incrementaron las estrategias del programa MEMO y se incluyeron nuevas moléculas.
- La mayoría de los pacientes (2 de cada 3) ha manifestado recidivas, en algún caso (paciente E) fue necesario realizar una uretrotomía perineal como última alternativa de tratamiento por los múltiples episodios obstructivos. Los pacientes A y E, presentaban un cuadro refractario que acabó derivando en un cambio de propietarios para intentar reducir el estrés. Alguno de los propietarios encuestados reconoce que su mascota recae con síntomas similares aunque son autolimitantes (paciente C), y los propietarios del paciente B creen que su gato manifiesta comportamiento de marcaje. En el resto (D y F), no se datan recidivas tras el último episodio.

## **7. CONCLUSIONES**

Tras la elaboración de esta revisión bibliográfica en la que se realiza un análisis comparativo de la cistitis intersticial en gatos y humanos, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. Las hipótesis propuestas hasta el momento, establecen un mecanismo patogénico muy semejante. Tanto la cistitis intersticial humana como en la felina, se plantean como síndromes heterogéneos con un posible origen multifactorial (neurogénico, inmunológico y endocrino). No obstante, en humano diferenciamos dos subtipos de cistitis en función de las lesiones halladas mediante cistoscopia: clásica con úlceras de Hunner o no ulcerosa. Así mismo, se halla una prevalencia más elevada en mujeres, a diferencia de la especie felina, donde se produce por igual en ambos sexos.
2. Hasta hace poco, ambos síndromes han sido infradiagnosticados por diversas razones (desconocimiento del mecanismo patogénico, similitud con otros procesos). La medicina humana cuenta con estrategias de diagnóstico más novedosas y eficaces como la cistoscopia o la utilización de biomarcadores urinarios (óxido nítrico, condroitin sulfato, etc). Así mismo, se plantean técnicas terapéuticas más desarrolladas e intervencionistas en comparación con las empleadas en CIF, como la inhalación de oxígeno hiperbárico o inyecciones de toxina botulínica, las cuales podrían ser utilizadas en la especie felina, pero resulta difícil su adaptación a la clínica veterinaria por falta de instalaciones y razones económicas fundamentalmente.

El análisis cuantitativo realizado en base a los 13 casos nos ha permitido llegar a las siguientes deducciones:

3. Dado que la muestra analizada no es representativa, los resultados obtenidos no son concluyentes. No obstante, los datos recogidos en la anamnesis en cuanto a factores desencadenantes y las alteraciones biopatológicas coinciden a grandes rasgos con lo plasmado en la revisión bibliográfica.
4. A lo largo de la evaluación clínica en los pacientes analizados, los fármacos más utilizados fueron los analgésicos (buprenorfina) y los antiespasmódicos (prazosina o pasmopina), en combinación con pautas multimodales. Valorar el resultado individual de cada molécula resulta imposible, ya que contamos con una muestra no representativa. Sin embargo, deducimos que la mejoría manifestada en los animales es consecuencia de la utilización combinada de ambos fármacos.
5. Sería recomendable optar por terapias más novedosas (suplementos dietéticos de GAG, Cerenia®, ATC, etc) para complementar las ya usadas y retrasar posibles recidivas.

## **8. CONCLUSIONS**

After the preparation of this review in which a comparative analysis of interstitial cystitis in cats and humans is done, we reached the following conclusions:

1. The proposed hypothesis so far establish a similar pathogenic mechanism . Both in human and feline, interstitial cystitis heterogeneous syndromes arise with a possible multifactorial origin (neurogenic, immune and endocrine). However, two different subtypes of human cystitis exist depending on the lesions found by cystoscopy: classical with Hunner ulcer or without ulcers. Likewise there is a higher prevalence in women, unlike the felin species, where it occurs in both sexes.
2. Up until now, both syndromes have been underdiagnosed for various reasons (lack of pathogenic mechanism, seeming similar to other processes). Human medicine has newer and more effective strategies of diagnosis such as nitric oxide, chondroitin sulfate, etc. They also have more developed and interventionist treatment techniques compared those used in FIC, like hyperbaric oxygen inhalation or botulinum toxin injections, for instance. These new techniques could be used as therapeutic tchniques in feline species but it is difficult to adapt to the veterinary clinic mainly because of economical reasons and the lack of facilities.

The quantitative analysis based on the 13 cases has allowed us to reach the following deductions:

3. Since the analyzed sample is not representative, the results are inconclusive. However, data collected on history in terms of triggers and biopathological alterations coincide roughly with what is reflected in the literature review.
4. During the clinical evaluation in analyzed patients, the most used drugs were analgesics (buprenorphine) and antispasmodic (prazosin or pasmopina) combined with multimodal guidelines. Assess the individual performance of each molecule is impossible because we are facing a non-representative sample. However, we conclude that the improvement manifested in animals is due to the combined use of both drugs.
5. It would be advisable to opt for newer therapies (GAG dietary supplements, Cerenia®, ATC, etc.) to complement those already used and delay possible recurrence.

## **9. VALORACIÓN PERSONAL**

La realización de este trabajo me ha reportado a nivel personal mayor confianza, ya que previamente no había tenido la oportunidad de elaborar un análisis profundo de una enfermedad tan compleja. Así mismo, me ha permitido afianzar conceptos que ya tenía y ampliar mi formación en la materia. A través de la elaboración de esta revisión bibliográfica, he podido familiarizarme con la búsqueda de artículos y otros documentos en portales o bases de datos en formato digital, manteniendo pautas de discriminación para conseguir información fiable y actualizada. He logrado entender la necesidad de establecer un conocimiento amplio de la enfermedad felina mediante la comprensión de un elevado número de artículos, permitiéndome entender lo más esencial y así poderlo comparar con la especie humana o aplicarlo en la práctica con el análisis de casos en el hospital de la facultad. De este modo, se favorece una formación progresiva y continuada a lo largo del proceso de investigación.

Mediante el estudio complementario de casos reales en pacientes del hospital, me ha permitido aplicar los conceptos teóricos a la práctica, analizar los factores desencadenantes del proceso en algunos individuos, conocer las pautas terapéuticas de la clínica actual, e incluso proponer alternativas de tratamiento a través del estudio comparativo con el humano. La labor realizada en las encuestas telefónicas a los propietarios me ha enriquecido a nivel práctico, ya que durante el grado hemos tenido pocas oportunidades para fomentar y mejorar nuestro trato con el propietario, que en ocasiones es decisivo para llegar a un diagnóstico con éxito.

Finalmente, he comprendido que la profesión veterinaria se caracteriza por una continua autoformación y actualización de conocimientos. Espero poder aplicar y seguir ampliando los conceptos aprendidos en este trabajo en mi futura etapa en el mundo laboral.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

ALAGIRI M. et al (1997). "Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes" en *Urology*. Núm 49, p. 52-57.

AYBAR V. (2015). "Cistitis idiopática felina" en *XIV Congreso de especialidades veterinarias*. Toledo, España.

BACIERO G. (2009). "Nuevo enfoque nutricional del estrés" en *Revista de la asociación madrileña de veterinarios de animales de compañía*. Núm 34, p. 28-30.

BIRDER L.A. et al (2005). "Altered inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the bladder of cats with feline interstitial cystitis" en *The Journal of urology*. Núm 173, p. 625-629.

BUFFINGTON C.A. (2011). "Idiopathic Cystitis in Domestic Cats. Beyond the Lower Urinary Tract" en *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 25, núm 4, p. 784-796.

BUFFINGTON C.A. , PACAK K. (2001). "Increased plasma norepinephrine concentration in cats with interstitial cystitis" en *The Journal of urology*. Núm 165, p. 2051- 2054.

CARNEY H.C. et al (2014). "AAFP and ISFM Guidelines for diagnosing and solving house-soiling behavior in cats" en *Journal of feline medicine and surgery*. Núm 16, p. 579-598.

CERVIGNI M. et al (2008). "A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis" en *International urogynecol journal pelvic floor dysfunct*. Núm 19, p. 943-947.

CHEW D.J. (2009). "Cistitis intersticial / idiopática no obstructiva en gatos: pensando fuera de la bandeja de arena." en *Southern European Veterinary Conference*. Congreso Nacional AVEPA Barcelona, España. Publicado por [www.ivis.org](http://www.ivis.org)

COATES J. (2013) "Off Label Use of Drugs in Veterinary Medicine" en *The Daily vet blog* <<http://m.petmd.com/blogs/fullyvetted/2013/aug/off-label-use-of-drugs-for-pets-30804>>  
[Consulta: 25 de mayo de 2015]

DAVIS E.L. et al (2008). "Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosanpolysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial" en *The Journal of urology*. Núm 179, p. 177-185.

DESSAL MARINO F. (2014). "Cistitis idiopática felina, ¿sabemos a lo que nos enfrentamos?" en *Argos Portal Veterinario*. núm 19/2014.  
<<http://argos.portalveterinaria.com/noticia/10182/Articulos-archivo/Cistitis-idiopatica-felina:-sabemos-a-que-nos-enfrentamos.html>>

DOMINGUE G.J et al (1995). "Dormant microbes in interstitial cystitis" en *The Journal of Urology*. Núm 153, p. 1321-1326.

EHRÉN I. et al (1999). "Nitric oxide: a useful gas in the detection of lower urinary tract inflammation" en *The Journal of urology*. Núm 162, p. 327-329.

FALL M. et al (2008). "Dolor pélvico crónico, Síndrome de dolor vesical/cistitis intersticial (SDV/CI)" en *Guía clínica sobre el dolor pélvico crónico*. European Association of Urology 2010. p. 697-717.

GALLO J.L., DÍAZ M.A., CARMONA M.A (2007). "Cistitis intersticial como causa de dolor pélvico crónico en ginecología" en *Progresos de ginecología y obstetricia*. Vol 50, núm 3.

GAMPER M. et al (2015). "Are Mast Cells Still Good Biomarkers for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis?" en *The Journal of urology*.

GARCÍA-MATRES M.J. (2015). "Cistitis intersticial en humanos" en *Congreso de especialidades veterinarias de AVEPA*. Toledo, España.

GUNN-MOORE D. (2011). "Managing feline cystitis long-term" en *Veterinary times*. Núm 25, p. 20-21.

GUNN-MOORE D., CAMERON M.E (2004). "A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis" en *Journal of feline medicine and surgery*. Vol 6, núm 3, p. 133-138.

GUNN-MOORE D., SHENOY C.M. (2004). "Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis" en *Journal of feline medicine and surgery*. Núm 6, p. 219-225.

GUO C. et al (2013). "Intravesical resiniferatoxin for the treatment of storage lower urinary tract symptoms in patients with either interstitial cystitis or detrusor overactivity: a meta-analysis" en *Public Library of Science One*. Núm 20.

HANNO P.M. (2007). "Síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial y enfermedades relacionadas" en *Campbell-Walsh Urology*. Madrid. España. Editorial Médica Panamericana S.A. p. 332.

HANSEN H.C. (2000). "Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin" en *Southern medical journal*. Núm 93, p. 238-242.

JOHANSSON S.L., FALL M. (1990). "Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis" en *The Journal of Urology*. Núm 143, p. 1118-1124.

JOKINEN E.J., ALFTHAN O.S., ORAVISTO K.J. (1972). "Antitissue antibodies in interstitial cystitis" en *Clinical and experimental immunology*. Núm 11, p. 333-339.

KAIRYS A.E. et al (2015). "Increased brain gray matter in the primary somatosensory cortex is associated with increased pain and mood disturbance in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome" en *The Journal of urology*. Núm 193, p. 131-137.

KEAY S.K., BIRDER L.A., CHAI T.C. (2014). "Evidence for Bladder Urothelial Pathophysiology in Functional Bladder Disorders" en *BioMed Research International*. Vol 2014, p. 1-15.

KRAIJER M., FINK-GREMMELS J., NICKEL R.F. (2003). "The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study" en *The Journal of urology*. Núm 5, p. 191-196.

KUO H.C. (2014). "Potential urine and serum biomarkers for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis" en *International journal of urology: official journal of Japanese Urological Association*. Núm 21, p. 34-41.

LANE F. (2009). Management of refractory inflammatory feline lower urinary tract disease <<http://veterinarycalendar.dvm360.com/management-refractory-inflammatory-feline-lower-urinary-tract-disease-proceedings?id=&sk=&date=%0A%09%09%09&pageID=2>> [Consulta: 14 de abril de 2015].

LOKESHWAR V.B. et al (2005). "Urinary uronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity" en *The Journal of urology*. Núm 174, p. 344-349.

NEUHAUS J., SCHWALENBERG T. (2012). "Intravesical treatments of bladder pain syndrome/interstitial cystitis" en *Nature reviews, Urology*. Núm 9, p. 707-720.

NIYOM S. et al (2013). "Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats" en *Veterinary anaesthesia and analgesia*. Núm 40, p. 425-431.

NOMIYA A. et al (2013). "On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis" en *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological association*. Núm 20, p. 1118-1112.

OKRAGLY A.J. et al (1999). "Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients" en *The Journal of urology*. Núm 161, p. 438-441.

PALMERO M.L. (2015). Cistitis en gatos: Actualización en el diagnóstico y tratamiento del FLUTD <<http://www.gattos.net/images/Publicaciones/Marisa/ArticulosNuevos/5ACistitisengatosActualizacioneneldiagnosticoytratamientodelFLUTD.pdf>> [Consulta: 18 de febrero de 2015].

PANCHAPHANPONG J., ASAWAKARN T., PUSOONTHORNTHUM R. (2011). "Effects of oral administration of N-acetyl-d-glucosamine on plasma and urine concentrations of glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis" en *American journal of veterinary research*. Núm 72, p. 843-850.

PARSONS J.K., KURTH K., SANT G.R. (2007). "Epidemiologic issues in interstitial cystitis" en *Urology*. Núm 69, p. 5-8.

PEEKER R. et al (2000). "Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study" en *The Journal of urology*. Núm 164, p. 1912-1915

ROSAMILIA A. et al (1999). "Bladder microvasculature in women with interstitial cystitis" en *The Journal of urology*. Núm 161, p. 1865-1870.

ROSE A.E., AZEVEDO K.J., PAYNE C.K. (2005). "Office bladder distention with electromotive drug administration (EMDA) is equivalent to distention under general anesthesia (GA)" en *BMC Urology*.

SAIRANEN J. et al (2005). "Cyclosporine A and pentosanpolysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study" en *The Journal of urology*. Núm 174, p. 2235-2238.

SOUCY F., GRÉGOIRE M. (2005). "Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis" en *The Journal of urology*. Núm 173, p. 841-843.

SUSKIND A.M. et al (2014). "Health-related quality of life in patients with interstitial cystitis/ bladder pain syndrome and frequently associated comorbidities" en *Quality of life research*. Núm 22, p. 1537-1541.

THEOHARIDES T.C. et al (2008). "Treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome with CystoProtek--an oral multi-agent natural supplement" en *The Canadian journal of urology*. Núm 15, p. 4410-4414.

THEOHARIDES T.C., SANT G.R. (1997). "Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis" en *Urology*. Núm 49, p. 108-110.

UEDA Y. et al (2014). "Interstitial cystitis associated with primary Sjögren's syndrome successfully treated with a combination of tacrolimus and corticosteroid: A case report and literature review" en *Modern rheumatology/ the Japan Rheumatism Association*.

VAN OPHOVEN A. et al (2006). "Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial" en *The Journal of urology*. Núm 174, p. 1442-1446.

VARGAS F. (2001). Cistitis intersticial y cistopatías crónicas (síndrome uretral, vejiga irritable o uretrotrigonitis crónica). <<http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/cistitis/2298>

VERANIC P., JEZERNIK K. (2001). "Succession of events in desquamation of superficial urothelial cells as a response to stress induced by prolonged constant illumination" en *Tissue & Cell*. Núm 33, p. 280-285.

WESTROPP J.L. (2008). "Feline idiopathic cystitis: current information and how it applies to treatment" en *The NAVC (North American Veterinary Conference) proceedings*. Orlando, Florida.

WESTROPP J.L., WELK K.A., BUFFINGTON C.A. (2003) "Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis" en *The Journal of urology*. Núm 170, p. 2494-2497.