



CASUÍSTICA

Experiencia clínica y urodinámica con ácido hialurónico intravesical en el síndrome de vejiga dolorosa asociado a cistitis intersticial

A.B. Figueiredo, P. Palma*, C. Riccetto, V. Herrmann, M. Dambros y R. Capmartin

Sección Urología Femenina, División Urología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Sao Paulo, Brasil

Recibido el 20 de mayo de 2010; aceptado el 1 de septiembre de 2010

Accesible en línea el 3 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Vejiga dolorosa;
Ácido hialurónico;
Urgencia;
Frecuencia

Resumen

Introducción: las opciones terapéuticas en las pacientes con vejiga dolorosa asociada a cistitis intersticial están poco estudiadas. Se pretende verificar la seguridad y eficacia del tratamiento con hialuronato de sodio a través de instilación intravesical en pacientes portadoras de síndrome de vejiga dolorosa.

Material y métodos: se presenta una serie de 18 pacientes femeninas, con edad media de 51 años y diagnóstico previo de síndrome de vejiga dolorosa, que fueron tratadas mediante la infusión de una solución intravesical semanal de 40 mg de hialuronato de sodio en solución estéril, durante 8 semanas. Las pacientes fueron evaluadas clínica y urodinámicamente antes de su inclusión en el estudio y 8 meses después de haber finalizado las instilaciones.

Resultados: se observó una mejora estadísticamente significativa en los parámetros urodinámicos y en la sintomatología medida cuantitativamente mediante el cuestionario *Pelvic Pain and Urgency/Frequency* entre la situación basal y después de la instilación vesical de hialuronato de sodio en paciente con síndrome de vejiga dolorosa. La toxicidad derivada del tratamiento fue nula, puesto que no se registró efecto adverso relacionado con el tratamiento.

Conclusión: se demuestra la utilidad clínica del ácido hialurónico intravesical en pacientes con síndrome de vejiga dolorosa posiblemente asociado a cistitis intersticial. La mejoría clínica se asocia también con aumento de la capacidad y mejora de la sensibilidad vesical. La tolerancia fue excelente. Se necesitan ensayos clínicos que evalúen en profundidad el potencial terapéutico de este fármaco en este tipo de pacientes.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ppalma@uol.com.br (P. Palma).

KEYWORDS

Painful bladder;
Hyaluronic acid;
Urgency;
Frequency

Clinical and urodynamic experience with intravesical hyaluronic acid in painful bladder syndrome associated with interstitial cystitis

Abstract

Introduction: few studies have been carried out on therapeutic options in patients with painful bladder syndrome associated with interstitial cystitis. The aim is to verify the safety and effectiveness of treatment with sodium hyaluronate through intravesical instillation in patients with painful bladder syndrome.

Materials and methods: a series of 18 female patients is presented, with a mean age of 51 years and prior diagnosis of painful bladder syndrome, who were treated by means of the weekly infusion of an intravesical solution of 40 mg of sodium hyaluronate in sterile solution, over a period of eight weeks. The patients were examined clinically and urodynamically prior to their inclusion in the study and eight months after the instillations had concluded.

Results: there was a statistically significant improvement in the urodynamic parameters and in the symptoms measured quantitatively by means of the questionnaire "Pelvic Pain and Urgency/Frequency" between the baseline situation and after the vesical instillation of sodium hyaluronate in patients with painful bladder syndrome. There was no toxicity arising from the treatment, given that no adverse effects were recorded in relation to it.

Conclusion: the clinical use of intravesical hyaluronic acid in patients with painful bladder syndrome possibly associated with interstitial cystitis has been demonstrated. The clinical improvement is also associated both with increased bladder capacity and improved bladder sensitivity. Tolerance was excellent. Clinical tests that more profoundly evaluate the therapeutic potential of this drug in this type of patients are required.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Problema clínico

Las opciones de tratamiento sistémico para las pacientes con síndrome de vejiga dolorosa asociado a cistitis intersticial son limitadas. La cistitis intersticial es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas de urgencia o frecuencia urinaria asociados a dolor pélvico sin causa definida¹.

Uno de los componentes fundamentales de los glucosaminoglicanos (GAG) con relevancia específica en la etiología de la cistitis intersticial es el ácido hialurónico, un mucopolisacárido de gran tamaño, que tiene una función importante en la protección de la superficie vesical². La deficiencia en la capa de GAG cambia la permeabilidad del urotelio a los componentes urinarios, principalmente a los iones de potasio. En este sentido, un exceso de iones de potasio en la capa urotelial puede ser responsable de la sensación intensa de urgencia y/o dolor propia del síndrome de vejiga dolorosa¹. En individuos con vejiga normal la capa epitelial es relativamente impermeable, no permitiendo la absorción de iones de potasio. En el caso de que el epitelio haya experimentado alguna lesión, el ión potasio será absorbido generando así síntomas de dolor y de urgencia a través de la estimulación del componente quimio-sensitivo de fibras nerviosas tipo-C^{3,4}.

Está probado que el ácido hialurónico exhibe una variedad biológica activa que puede contribuir a la mejora de las pacientes con síndrome de vejiga dolorosa asociado a cistitis intersticial². El principal objetivo de nuestro estudio consiste en verificar la seguridad y eficacia del hialuronato de sodio mediante instilación intravesical en pacientes femeninas con diagnóstico de síndrome de vejiga dolorosa asociado a cistitis intersticial.

Diseño del estudio

El estudio se llevó a cabo en la consulta ambulatoria de urología del Hospital das Clínicas de la UNICAMP, en una serie de 18 pacientes procedentes de una base de datos con diagnóstico de cistitis intersticial. Todas fueron informadas del carácter experimental del tratamiento y firmaron consentimiento informado para participar en el estudio.

Todas fueron tratadas mediante la infusión de una solución intravesical semanal de 40 mg de hialuronato de sodio en solución estéril, durante un tiempo de 8 semanas. Las pacientes fueron evaluadas clínica y urodinámicamente antes de su inclusión en el estudio y 8 meses después de haber finalizado las instilaciones.

El diagnóstico se basó en el test de sensibilidad al potasio y en los síntomas clínicos referidos por las pacientes según las recomendaciones del *National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases-1988* relativas a los criterios de inclusión y exclusión de la enfermedad. El estudio clínico incluyó anamnesis con énfasis en el grado y duración de la sintomatología presentada, edad, paridad, antecedente de cirugía ginecológica, patologías asociadas, medicamentos que podrían afectar la cistitis intersticial, estado hormonal. El examen físico incluyó detallada exploración ginecológica para excluir otras condiciones. Las pacientes respondieron el cuestionario autoadministrado sobre síntomas de urgencia, frecuencia y disuria, *Pelvic Pain and Urgency/Frequency* (PUF) en su doble dominio síntomas y emociones, que engloba los principales síntomas de la cistitis intersticial, antes del tratamiento y 8 meses después. En todos los casos se llevó un doble estudio urodinámico para valorar la sensibilidad y capacidad vesical antes y después del tratamiento.

Tabla 1 Protocolo de administración del ácido hialurónico endovesical.

1. Paciente en posición de litotomía
2. Lavado con povidona de la región perineal, vagina y meato uretral
3. Aplicación de 2 ml de lidocaína gel al 2%, estéril, en el canal uretral
4. Colocación de una sonda vesical calibre 8 French
5. Instilación de Cystistat® 50 ml en el interior de la vejiga
6. Retirada de la sonda vesical
7. La paciente permanece al menos 30 minutos sin orinar

Resultados alcanzados

La edad media de las pacientes del estudio fue de 51,7 (rango 20-70) años. En todos los casos la duración de los síntomas fue mayor de 12 meses. Respecto a las características demográficas y ginecológicas de las pacientes, 78% fueron de raza caucasiana, 83% multíparas, 56% cursaban con menopausia y 22% utilizaban algún tipo de terapia de reposición hormonal. El índice de masa corporal medio fue 27 (rango 18,7-37,7). Todas las pacientes presentaron frecuencia urinaria aumentada, nicturia, urgencia miccional y dolor, bien abdominal (45%), uretral (11%), vaginal (17%) o perineal (28%).

Tabla 2 Datos relativos a la sensibilidad y capacidad vesical.

Variables	Mín	Máx	Media	Valor-p
<i>Primer Deseo</i>				0,0003
Antes Cystistat®	25	185	63,56	
Después Cystistat®	42	235	111	
<i>Deseo miccional normal</i>				<0,0001
Antes Cystistat®	57	240	115,61	
Después Cystistat®	100	289	198,06	
<i>Deseo miccional fuerte</i>				<0,0001
Antes Cystistat®	94	280	179,22	
Después Cystistat®	220	410	304,33	
<i>Capacidad cistométrica máxima</i>				0,0002
Antes Cystistat®	123	310	236,72	
Después Cystistat®	297	640	403,94	

Todos los datos se expresan en ml de solución NaCl al 0,9%.

Tabla 3 Distribución de la puntuación del cuestionario PUF.

Dolor pélvico, urgencia y frecuencia (PUF)	Mín	Máx	Media	Valor-p
<i>Síntomas</i>				<0,0001
Antes Cystistat®	11	21	17,17	
Después Cystistat®	2	12	2,40	
<i>Emoción</i>				<0,0001
Antes Cystistat®	2	12	7,39	
Después Cystistat®	0	6	2,67	
<i>Total</i>				<0,0001
Antes Cystistat®	18	33	24,56	
Después Cystistat®	6	14	10,33	

Los principales hallazgos del estudio urodinámico incluyen la comparación del primer deseo miccional, deseo miccional normal, deseo miccional fuerte y capacidad vesical; todo ello antes y después del tratamiento. Se observa un aumento de la capacidad vesical y una mejoría en la sensibilidad vesical, de carácter estadísticamente significativo ($p < 0,005$) (tabla 1). Con el cuestionario PUF se cuantificaron los síntomas de las pacientes antes y después del tratamiento, encontrándose una diferencia significativa en todas las variables relacionadas con los puntajes de emoción y síntomas, y constatándose una reducción postratamiento de los valores a la mitad ($p < 0,0001$) (tablas 2 y 3).

Discusión

Hemos observado un cambio significativo en los síntomas que acompañan a la cistitis intersticial, antes y después del tratamiento con ácido hialurónico intravesical, constando además la excelente tolerancia del tratamiento. En un estudio piloto con 25 pacientes Morales et al demostraron una mejoría del 71% en la tasa de síntomas después de 12 semanas de instilación endovesical mediante escala visual analógica⁵. Daha et al describen una tasa de mejora sintomática del 80% en pacientes con test de sensibilidad al potasio positivo después de 10 semanas de aplicación intravesical de ácido hialurónico⁴.

El beneficio clínico y urodinámico que hemos detectado puede explicarse por la propiedad del ácido hialurónico en inhibir la activación de mastocitos, y por ser uno de los principales substratos en la formación de la cadena de GAG. Un urotelio reconstituido no sufre agresiones directas de los iones de potasio y no se produce la activación de las fibras C con posterior degranulación de mastocitos⁶. El estudio llevado a cabo por Nordling et al aporta una experiencia similar a la que aquí describimos, aunque aporta seguimiento a 3 años. Describe un efecto beneficioso a largo plazo en aproximadamente el 75% de las pacientes y falta de respuesta en el 20%. La mayoría presentó mejora continua del dolor, de la frecuencia miccional y de la urgencia⁷.

En resumen, comprobamos que pacientes con sintomatología y parámetros urodinámicos típicos de síndrome de vejiga dolorosa asociado a cistitis intersticial se benefician del tratamiento mediante instilación vesical de hialuronato sódico. Así mismo, se ha evidenciado que dicha mejoría se aprecia, tanto en parámetros subjetivos de la enfermedad, como en los parámetros objetivos de la urodinamia. Esta experiencia aporta argumentos a favor de la eficacia y seguridad de la terapia mediante instilación vesical de hialuronato de sodio en el control de la cistitis intersticial y supone una base firme para desarrollar ensayos clínicos prospectivos y randomizados con pacientes que padecen esta patología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Daha LK, Riedl CR, Hohlbrugger G, Knoll M, Engelhardt PF, Pflüger H. Comparative assessment of maximal bladder capacity 0,9 NaCl versus 0,2M KCl, for the diagnosis of interstitial cystitis: a prospective controlled study. *J Urol*. 2003;170:807–9.
2. Morales A, Emerson L, Nickel JC. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urology*. 1997;49(5A Suppl):111–3.
3. Parsons CL, Bullen M, Kahn BS, Stanford EJ, Willems JJ. Gynecologic presentation of Interstitial Cystitis as detected by intravesical sensibility. *Obstet Gynecol*. 2001;98:127–32.
4. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, Hohlbrugger G, Pflüger H. Do cystometric findings predict results of intravesical hyaluronic acid in women with cystitis interstitial. *Eur Urol*. 2005;47:393–7.
5. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol*. 1996;156:45–8.
6. Boucher WS, Letourneau L, Huang M, Kempuraj D, Green M, Sant GR, et al. Intravesical sodium hyaluronate inhibits the rat urinary mast cell mediator increase triggered by acute immobilization stress. *J Urol*. 2002;167:380–4.
7. Nordling J, Jorgensen S, Kallestrup E. Cystistat for the treatment of interstitial cystitis: a 3 years follow-up study. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):123.