

# Experiencia con glucosaminoglicanos intravesicales para el tratamiento de patologías crónicas del tracto urinario inferior

## *Experience with Intravesical Glycosaminoglycans for the Treatment of Chronic Lower Urinary Tract Pathology*

Verónica Tobar Roa<sup>2</sup>  Juliana Alvarez Jaramillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Urológico FOSCAL, UNAB Urology Postgraduate Teacher, Bucaramanga, Santander, Colombia

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Santander, Colombia

**Address for correspondence** Verónica Tobar Roa, Cra 24 # 154 - 106, Torre B Piso 10 Módulo 62, Floridablanca, Santander, Colombia (e-mail: vergot19@hotmail.com).

Urol Colomb 2020;29:182–186.

### Resumen

**Objetivo** El tratamiento con glucosaminoglicanos intravesicales hace parte de las opciones terapéuticas de las patologías crónicas de la vejiga y se encuentra aprobado para el tratamiento de síndrome de vejiga dolorosa (SVD), cistitis por radiación e infección urinaria recurrente. El objetivo de este estudio es describir las características demográficas de los pacientes con dichas patologías en nuestra población y evaluar la respuesta al tratamiento.

**Métodos** Estudio retrospectivo de pacientes con las patologías mencionadas, quienes recibieron tratamiento con glucosaminoglicanos. Se evaluaron las características demográficas y la respuesta al tratamiento. Se realizó un análisis bivariado para estudiar posibles variables predictoras de mejoría.

**Resultados** Se evaluaron 53 pacientes. De estos, 33 (62.3%) con síndrome de vejiga dolorosa, 12 (22.6%) con infección urinaria recurrente y 8 (15.1%) con cistitis por radiación. El rango de dosis recibida estuvo entre 4-20 instilaciones, con una mediana de 6 dosis. El 67.9% de los pacientes tuvo una respuesta adecuada al tratamiento, siendo este porcentaje aún mayor para el grupo de pacientes con IVU recurrente (91%). No se encontraron factores predictores de respuesta al tratamiento.

**Conclusiones** El tratamiento con GAG intravesicales es una alternativa terapéutica para pacientes con patologías crónicas de la vejiga, con resultados satisfactorios a mediano plazo. Se necesitan estudios prospectivos que soporten los hallazgos de este trabajo.

### Palabras clave

- ▶ dolor crónico
- ▶ infección de vías urinarias
- ▶ cistitis intersticial
- ▶ glucosaminoglicanos
- ▶ ácido hialurónico

### Abstract

**Objective** Intravesical therapy with glycosaminoglycans (GAG) is a treatment option for chronic bladder pathologies and its use is approved in bladder pain syndrome, radiation cystitis and recurrent urinary tract infections (UTIs). This study aims to

received  
November 4, 2019  
accepted  
May 6, 2020

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714050>.  
ISSN 0120-789X.  
e ISSN 2027-0119.

Copyright © 2020, Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Thieme Revinter Publicações Ltda., Rio de Janeiro, Brazil. Todos los derechos reservados.



describe the demographic characteristics of patients with these pathologies in our population and to evaluate treatment response.

**Methods** Retrospective study of patients diagnosed with bladder pain syndrome, radiation cystitis or recurrent urinary tract infections treated with intravesical GAG. Demographic characteristics and treatment response were evaluated. A bivariate analysis was performed to study possible predictors of improvement.

**Results** A total of 53 patients were included, 33 (62.3%) had a diagnosis of bladder pain syndrome, 12 (22.6%) of recurrent urinary tract infection and 8 (15.1%) of radiation cystitis. The dose range received was between 4 and 20 instillations, with a median of 6 doses. An adequate response to treatment was present in 67.9% of the patients and was higher in the group of patients with recurrent UTIs (91%). No predictors of treatment response were identified.

**Conclusions** Intravesical GAG treatment is a therapeutic alternative for patients with chronic bladder pathologies with satisfactory mid-term results. Prospective studies are needed to support the findings of this study.

### Keywords

- ▶ chronic pain
- ▶ urinary tract infections
- ▶ interstitial cystitis
- ▶ glucosaminoglycans
- ▶ hyaluronic acid

## Introducción

Los glucosaminoglicanos (GAG) corresponden a la familia de mucopolisacáridos que forman la estructura principal de la matriz extracelular, junto con otras moléculas como colágeno, elastina, fibronectina y laminina<sup>1</sup>. En la vejiga, los GAG más frecuentes son el hialuronato, la heparina y heparán sulfato, el dermatán sulfato, condroitín sulfato y queratán sulfato.<sup>1,2</sup> Esta capa de GAG cubre el urotelio, proporcionando una barrera protectora contra microorganismos, iones, carcinógenos y otros agentes irritantes, garantizando la integridad y protección a nivel de la mucosa vesical. El déficit de estas sustancias se ha relacionado con patologías crónicas del tracto urinario inferior como síndrome de vejiga dolorosa (SVD), infección urinaria recurrente (IVU recurrente) y cistitis por radiación.<sup>2-4</sup> Consecuentemente, la reparación de la mucosa mediante la aplicación intravesical de GAG ha sido propuesta dentro de las opciones terapéuticas para estas patologías.<sup>5</sup>

El objetivo de este estudio es describir las características demográficas de los pacientes con SVD, cistitis por radiación e IVU recurrente en nuestra población, así como evaluar la respuesta al tratamiento con GAG intravesicales en estas tres condiciones clínicas.

## Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva entre enero de 2015 y abril de 2019, incluyendo hombres y mujeres mayores de 18 años, con las patologías del tracto urinario inferior previamente descritas, quienes recibieron tratamiento en el Centro Urológico Foscal, con instilaciones intravesicales de GAG (condroitín sulfato más hialuronato sódico 1g-800mg/50ml ó hialuronato sódico 40mg/50ml) en un mínimo de 4 dosis.

De un total de 57 pacientes, se excluyeron 4 por no contar con los datos o el seguimiento mínimo, quedando así 53 pacientes para el análisis.

Se obtuvieron las características demográficas de los pacientes, la paridad de las mujeres, los antecedentes pélvicos oncológicos y quirúrgicos, los tratamientos previos y el número de dosis recibidas, a partir de una base de datos anonimizada.

Se aplicó una escala visual análoga (EVA) de mejoría a cada paciente 3 meses posterior a la última instilación intravesical, indicando el porcentaje de mejoría en una escala de 0-100%, considerándose como respuesta al tratamiento una mejoría de los síntomas en un mínimo de 50%.

El estudio fue realizado bajo los lineamientos del comité de ética e investigación de la institución. El análisis estadístico se realizó en software en STATA VE 12 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP). Se realizó un análisis univariado y bivariado para estudiar posibles variables asociadas a una mejor respuesta al tratamiento.

## Resultados

La media de edad fue de 61 años y la gran mayoría de los pacientes fueron mujeres. La **Tabla 1** muestra las características demográficas del grupo y la **Figura 1**, la distribución de acuerdo con el diagnóstico.

El 17% de los pacientes tenía antecedente de patología oncológica previa que involucra órganos pélvicos y el 68% había recibido radioterapia y/o cirugía pélvica previa. Solo el 9.5% de los pacientes padecía de alguna enfermedad psiquiátrica diagnosticada.

La gran mayoría de los pacientes había recibido múltiples tratamientos previo a la instilación de GAG. [**Tabla 2**]. No se excluyeron pacientes que concomitantemente recibían analgésicos u otros moduladores del dolor. Ningún paciente se encontraba recibiendo profilaxis antibiótica durante el periodo de tratamiento con GAG.

El rango de dosis recibida estuvo entre 4 - 20 instilaciones, con una mediana de 6 dosis, administradas de la siguiente

**Tabla 1** Características de los pacientes

Parámetro	n= 53
Edad (años, media)	61.5 (±11.33)
Sexo	
Femenino	47 (88.7%)
Masculino	6 (11.3%)
Paridad	
Si	21 (44.7%)
No	26 (55.3%)
G0	26 (55.3%)
G1	4 (8.5%)
G2	2 (4.3%)
G3 ó más	15 (31.9%)
Patología oncológica pélvica Previa	
Cáncer de cervix	5 (9.4%)
Cáncer de recto	2 (3.8%)
Cáncer de próstata	1 (1.9%)
Cáncer de endometrio	1 (1.9%)
Radioterapia Pélvica Previa	9 (17%)
Cirugía pélvica Previa	27 (50.9%)
Enfermedad psiquiátrica	
Trastorno ansiedad	2 (3.8%)
Trastorno depresivo	3 (5.7%)

manera: ciclo inicial con una dosis semanal durante 4 semanas y ciclo de mantenimiento con una dosis mensual, a partir de la finalización del ciclo inicial.

36 pacientes (67.9%) presentaron una mejoría de los síntomas de por lo menos 50% en la EVA, siendo este porcentaje aún mayor para el grupo de pacientes con IVU recurrente (91%), seguido de cistitis por radiación (62%) y finalmente SVD (60%), con una mejoría global del 67.9% a un seguimiento promedio de un poco más de 2 años [► **Figura 2**].

**Tabla 2** Tratamientos

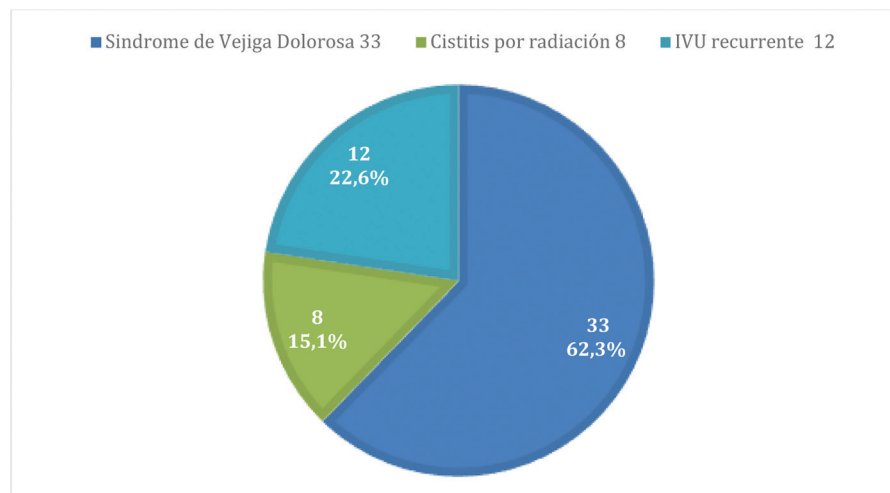
Parámetro	n= 53
Tratamiento previo recibido	52 (98.1%)
Anticolinérgicos	33 (62.3%)
Antibióticos	28 (52.8%)
Antidepresivos tricíclicos	19 (35.8%)
Gabapentina/pregabalina	11 (20.8%)
Terapia intravesical	9 (17%)
- Heparina mas corticoide mas anestésico local	7
- Dimetilsulfoxido (DMSO)	2
PFMT	2 (3.8%)
Toxina botulínica	2 (3.8%)
Terapia intravesical con GAG	
Numero de dosis (media)	6.68 (±3.49)
Porcentaje de mejoría	49.81% (±31.77)
Seguimiento en meses	27.5 (±2.17)

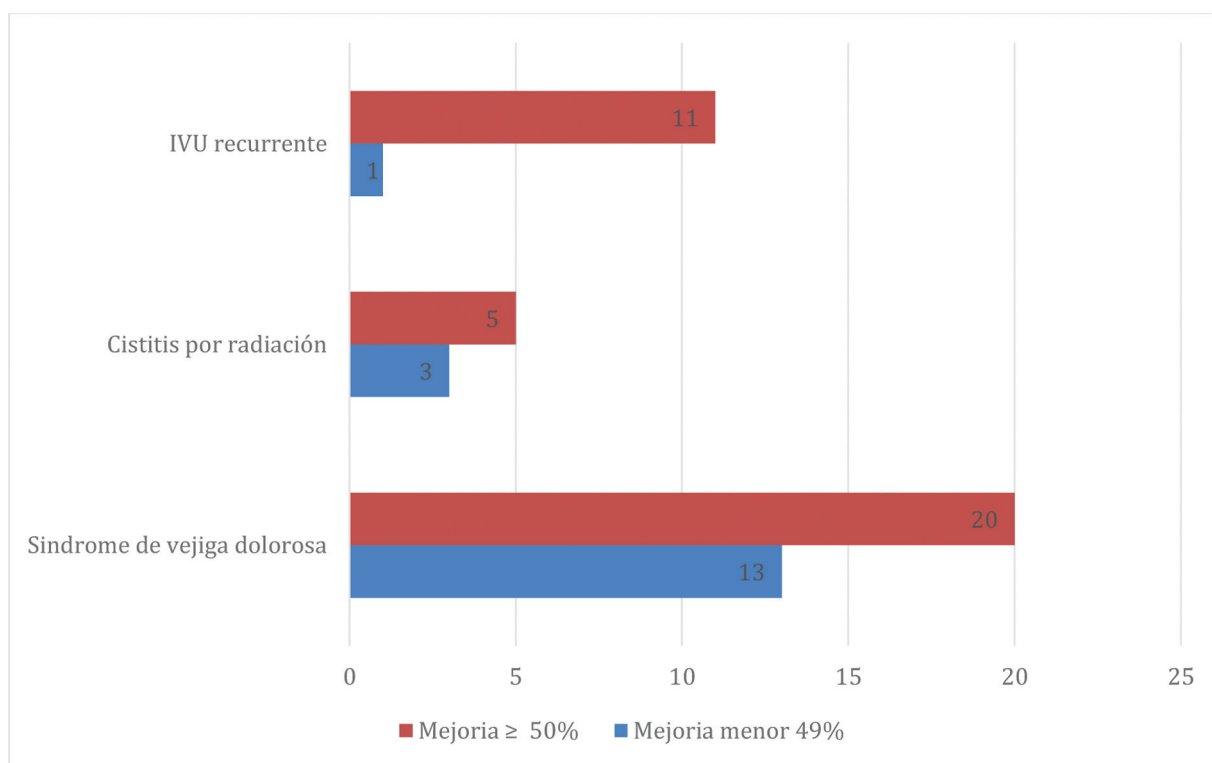
\*Guías del ICS 2019 Standards.  
PFMT, Terapias de piso pélvico (por sus siglas en inglés).

En cuanto al análisis bivariado, no se encontró dentro de este estudio factores predictores de respuesta al tratamiento con significancia estadística [► **Tabla 3**].

## Discusión

Nuestro estudio demuestra la utilidad del tratamiento con GAG intravesicales en SVD, IVU recurrente y cistitis por radiación. La terapia con GAG exógenos se ha utilizado para el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas de la vejiga desde hace varios años.<sup>3,6,7</sup> A pesar de que ha sido una terapia difundida y usada a nivel mundial, la experiencia disponible con el uso de GAG es escasa, con pocos ensayos clínicos aleatorizados. Además, predominan los estudios enfocados en el SVD, mientras que

**Fig. 1** Distribución de acuerdo al diagnóstico.



**Fig. 2** Mejoría mayor o igual al 50% con GAG Intravesicales de acuerdo al diagnóstico.

**Tabla 3** Factores asociados a mejoría significativa

Factores asociados a mejoría > 50%	RR (IC 95%)	P
Edad	0.99 (0.98-1.01)	0.80
Sexo	0.46 (0.14 - 1.44)	0.18
Paridad	0.97 (0.68-1.39)	0.90
Patología oncológica pélvica	0.82 (0.57-1.17)	0.28
Radioterapia pélvica	0.97 (0.59-1.61)	0.93
Cirugía pélvica	0.86 (0.59-1.24)	0.43

estudios para IVU recurrente y cistitis por radiación se encuentran en menor proporción.<sup>3</sup>

En SVD hay estudios que demuestran mejoría significativa con el tratamiento, aunque con un seguimiento corto (3–10 meses).<sup>2,8</sup> Riedl et al mostraron mejoría significativa en la EVA del 55% de los síntomas en SVD luego de tratamiento con GAG intravesicales, de la misma manera en la que Engelhart et al demostró la disminución de los síntomas del 81% a 27% en postratamiento inmediato, 27% a los 6 meses y 24% a los 5 años posterior a la terapia.<sup>8,9</sup> Los hallazgos de dichos investigadores son similares a lo encontrado en nuestro estudio, demostrando mejoría mayor al 50% de los síntomas en un 60% de los pacientes con SVD. Cervigni et al reportaron mejoría en los diarios miccionales y en EVA de la frecuencia, urgencia, y disuria.<sup>10</sup>

Por otro lado, Akbay et al demostró que la terapia intravesical con GAG fue más efectiva en pacientes mayores de 51 años,<sup>11</sup> lo que difiere con los hallazgos de nuestro estudio,

en donde no encontramos que la edad fuera un factor predictor de respuesta al tratamiento. En este mismo estudio, el número de embarazos no demostró ser un factor predictivo para mejoría en la EVA,<sup>11</sup> al igual que en nuestra investigación.

Por el contrario, son pocos los estudios reportados en la literatura con el uso de GAG para IVU recurrente y cistitis por radiación. Lipovac et al en el 2006, en su estudio en mujeres con IVU recurrente, reportó un tiempo de recurrencia luego de la primera instilación de 178 días, comparado con 77 días antes del tratamiento.<sup>4</sup> De igual forma, el metanálisis más reciente ha demostrado un efecto positivo, disminuyendo el número de episodios de IVU a 2.6 por paciente/año, prolongando el tiempo de recurrencia de cada episodio de IVU a 130 días.<sup>12</sup> Constantinides y cols demostraron que el uso de GAG disminuyó el número de IVU paciente/año de 4.3 episodios a 0.3 y que el 70% se encontraban libre de recurrencia a 12 meses de seguimiento.<sup>13</sup> De acuerdo con los hallazgos de nuestro estudio, el 91% de los pacientes con IVU recurrente refirieron mejoría > 50% de los síntomas con el uso de GAG intravesicales, como ha sido demostrado en la literatura.

De la misma manera, el uso de GAG intravesicales ha resultado ser efectivo en la reducción de los síntomas en pacientes posradiación.<sup>14</sup> Gacci et al en su estudio en pacientes con cáncer de próstata manejados con radioterapia reportaron que luego de 12 semanas de terapia intravesical con GAG la mayoría de síntomas urinarios retornaron a su estado basal, a excepción del dolor.<sup>14</sup> Samper et al evaluaron pacientes con cáncer de cérvix o endometrio tratadas con braquiterapia, demostrando que aquellas tratadas con GAG presentaban menor toxicidad vesical.<sup>15</sup> Lo anterior también fue demostrado en nuestra investigación, con mejoría en un 62%

en los pacientes que recibieron GAG intravesicales por síntomas secundarios a radioterapia.

En nuestro estudio la población más beneficiada con el uso de GAG intravesicales fue la de pacientes con IVU recurrente (91%), seguido de cistitis por radiación (62%) y finalmente SVD (60%), a diferencia de lo que se ha documentado en la literatura, donde los principales estudios realizados han sido encaminados al tratamiento de SVD.

Cabe mencionar que nuestro estudio tiene limitaciones, dadas principalmente por su naturaleza retrospectiva. Además de lo anterior, en el caso de las infecciones urinarias no se evaluó de manera objetiva la reducción en el número de episodios de infección ni el tiempo transcurrido entre los episodios de cistitis; únicamente se analizó la mejoría subjetiva reportada por los pacientes. También es importante mencionar que para el diagnóstico de SVD se utilizaron los criterios diagnósticos de Síndrome de Vejiga Dolorosa propuestos por ICS (dolor pélvico recurrente o persistente, presión o discomfort relacionado con la vejiga o que se acompaña de al menos un síntoma urinario como urgencia o frecuencia, en ausencia de otra patología que pudiera explicar estos síntomas), pero no se tuvo en cuenta estudios adicionales como cistoscopia o biopsia vesical, ni se dividieron los grupos en los diversos subtipos de dolor pélvico crónico.

A pesar de estas limitaciones, consideramos que los hallazgos de esta investigación son de gran utilidad en la práctica clínica, ya que se logró demostrar efectividad de un tratamiento en un grupo de patologías crónicas donde el arsenal terapéutico es escaso.

## Conclusiones

El tratamiento con GAG intravesicales es una alternativa terapéutica para pacientes con patologías crónicas de la vejiga, con resultados satisfactorios a mediano plazo. Se necesitan estudios prospectivos que soporten los hallazgos de este trabajo.

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- 1 Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(06):1341–1359

- 2 Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156(01):45–48
- 3 Arance I, Ramón de Fata F, Angulo JC, et al. Evidencia disponible relativa a la eficacia de diferentes agentes endovesicales reconstituidores de glucosaminoglicanos empleados en cistitis intersticial. *Actas Urol Esp* 2013;37(02):92–99. Doi: 10.1016/j.acuro.2012.10.002 [Internet]
- 4 Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96(03):192–195
- 5 Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a prospective study. *Ther Adv Urol* 2013;5(04):175–179
- 6 Douglas-Moore JL, Goddard J. Current best practice in the management of cystitis and pelvic pain. *Ther Adv Urol* 2017;10(01):17–22
- 7 Gülpınar Ö, Esen B, Kayış A, Gökçe Mİ, Süer E. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn* 2018;37(01):257–262
- 8 Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2011;22(04):401–405
- 9 Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(05): 717–721
- 10 Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi RL, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(07):943–947
- 11 Akbay E, Çayan S, Kılıç C, Bozlu M, Tek M, Efesoğlu O. The short-term efficacy of intravesical instillation of hyaluronic acid treatment for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Turk J Urol* 2018;45(02):129–134
- 12 Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2018;29(07):933–942
- 13 Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 2004;93(09):1262–1266
- 14 Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Bladder Instillation Therapy With Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Improves Symptoms of Postradiation Cystitis: Prospective Pilot Study. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(05):444–449. Doi: 10.1016/j.clgc.2016.01.016 [Internet]
- 15 Samper Ots PM, López Carrizosa C, Rodríguez A, et al. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five-year follow-up study. *Clin Transl Oncol* 2009;11(12):828–834