

APLICACIÓN DE LOS FÁRMACOS DE ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA TERAPIA DE LA CISTITIS CRÓNICA

IVANOV D.D., DOMBROVSKIY Y.A.

Academia Nacional de la Formación de postgrado P.L. Shulik, ciudad de Kiev, Hospital clínico № 18 de la ciudad de Kiev

La cistitis es una de las formas nosológicas más privadas de enfermedades infecciosas e inflamatorias de las vías urinarias, cuyo sustrato morfológico principal es un proceso inflamatorio en el epitelio y en el estroma de la pared de la vejiga, que a menudo se combina con inflamación de la mucosa de la uretra (uretritis). Básicamente las infecciones de las vías urinarias (IVU), es decir, la cistitis como la opción más frecuente, las tienen las mujeres debido a sus características anatómicas.

Aproximadamente 50% de todas las mujeres sobreviven al menos un episodio de IVU durante su vida, y casi un tercio de todas las mujeres tienen al menos un episodio de IVU antes de la edad de 24 años [1].



Pero aunque considerando estas estadísticas, no se debe olvidar que la cistitis no es un «problema exclusivamente femenino». Los hombres de cualquier edad pueden tener cistitis [2], sobre todo los que son comprometidos de diabetes sacarina o de estado de inmunodeficiencia [3].

Clasificación de las cistitis:

- primaria;
- secundaria;
- infecciosa;
- no infecciosa;
- aguda;
- crónica.

La última forma, independientemente de su etiología, ocupa un lugar particular en la práctica urológica debido a su acceso especial para su diagnóstico y tratamiento. La cistitis se considera crónica o agravada, si hay más de tres episodios durante un año o dos episodios durante seis meses. Las causas de la cistitis crónica pueden ser anomalías de las vías urinarias, presencia de litiasis en las vías urinarias, anomalías del paso de la orina, presencia de una fuente permanente de bacteriuria.

El eslabón unificador para todas las formas de la cistitis crónica es una lesión permanente o transitoria de la mucosa, que puede llevar tanto a un aumento de la frecuencia de los episodios, así como a los procesos hiperplásicos y a veces displásicos, como pólipos y metaplasia endurecida de células llanas del urotelio (leucoplasia).

Las modificaciones atróficas y distróficas de la mucosa de la vejiga crean un medio favorable para el desarrollo y progresión de la lesión urotelial, aumentación y cambio de la proporción de los componentes de la infiltración inflamatoria de células en el estroma.

Los principales criterios de diagnóstico para la cistitis son manifestación clínica diacrítica, bacteriuria, frecuencia de la aparición de las últimas y los datos de cistoscopia. En el caso del diagnóstico de la cistitis crónica se paga la atención

más grande a la definición de la fuente de la bacteriuria, a la investigación microbiológica y a la evaluación del estado de la mucosa de la vejiga.

El tratamiento de la cistitis crónica consiste principalmente en la terapia antimicrobiana etiográfica y la prevención de una nueva lesión de la mucosa.



El tratamiento antimicrobiano moderno está presentado en detalle en el manual de la Asociación Europea de Urología (EAU, 2015). A la vez, la terapia antimicrobiana no elimina todas las preguntas en el problema de la recurrencia de la cistitis, su cronicidad y a menudo la formación de las condiciones para el proceso intersticial en la pared de la vejiga. Como resultado sigue el sufrimiento social del paciente y la formación de otra forma nosológica – cistitis intersticial (CI). En este artículo quisieramos prestar una atención particular al problema que sigue siendo un dilema en el tratamiento de las cistitis, — la regeneración de las propiedades protectoras de la mucosa vesical.

Hay muchos medicamentos que se aplican para prevenir la lesión de la mucosa y / o su regeneración después del proceso inflamatorio. La necesidad de esta terapia se determina por lo que con cistitis crónica, no importa la etiología, tiene lugar la lesión permanente del urotelio, de la lámina propia y de la base submucosa de la pared de la vejiga, que lleva a la progresión de la afección y al agravamiento de los síntomas. Estos medicamentos se introducen por instilaciones, es decir, directamente en la vejiga a través de la sonda urinaria.

Los medicamentos para la instilación intravesical se clasifican según su efecto como anti-inflamatorios, mucilaginosos y cauterios. Su propiedad deseable es la disponibilidad de la actividad antimicrobiana. Durante los últimos años, de forma intensiva estudian un nuevo grupo de soluciones para instilaciones, que fortalecen la carcasa de tejido de la pared de la vejiga, creando así las condiciones para la auto-regeneración de las propiedades fisiológicas de barrera del urotelio. Unos de los miembros más utilizados de esta clase de productos son fármacos de ácido hialurónico.

El ácido hialurónico es una sustancia del grupo de los glicosaminoglicanos no sulfatados, que son la base del tejido conectivo, asegurando la integridad y las propiedades básicas físicas y químicas de su propio lámina de la mucosa y de la base submucosa. El ácido hialurónico también toma parte de las células epiteliales (en particular, de las células del subtipo particular del epitelio – urotelio), y del tejido nervioso. Además, el ácido hialurónico juega un papel importante en el proceso de la proliferación de las células.

Por eso, la sustancia se hace más popular en el tratamiento de la cistitis crónica, pues es capaz de prevenir la lesión y asegurar la regeneración de todos los componentes de la mucosa.

Proponemos pararnos sobre unas investigaciones dedicadas a la aplicación de los fármacos de ácido hialurónico para cistitis crónica.

La cistitis crónica en su base morfológica es un proceso inflamatorio intersticial, cuyo eslabón patogénico principal es anomalía de barrera urinal y de tejido entre la orina hiperosmolar y la sustancia intercelular de la pared de la vejiga, que ayuda los productos tóxicos que están en la orina a penetrar en el estroma y llamar una respuesta inflamatoria [4, 5]. CI se manifiesta como síndrome de la vejiga dolorosa (SVD), que incluye los síntomas siguientes:

- — ganas imperiosas de orinar;
- — aumento de la frecuencia de la micción;
- — dolor pélvico crónico.

A continuación se muestra una de las investigaciones, que ha incluido a 121 mujeres de la edad desde 17 hasta 83 años con diagnóstico de CI/SVD, con la duración media de los síntomas de 6,1 año. Las participantes pasaron una terapia farmacológica mediante instilaciones semanales de ácido hialurónico hasta la desaparición completa de los síntomas de SVD o su mejora significativa. Para evitar el riesgo de aparición de SVD debido a la cateterización de la vejiga, a todas las pacientes les prescribieron 50 mg de nitrofurantoin el día de las instilaciones. Los resultados se han basado sobre la evaluación, hecha por las pacientes, de la intensidad de la manifestación de todos los síntomas en el contexto de SVD según la escala de 0 hasta 10 antes y después de la investigación.

Los resultados de la investigación mostraron una mejora de 85% pacientes, la reducción de las manifestaciones de los síntomas de 2 puntos o más según la escala antemencionada. Diecinueve pacientes notaron una desaparición completa de los síntomas (0 según la escala) [6].

En el marco de otra investigación donde participaron 20 pacientes de la edad de 34-80 años, también se evaluó la eficacia de las instilaciones de los fármacos de ácido hialurónico en la reducción de la intensidad y eliminación de los síntomas SVD [7].

Según los resultados de la investigación los autores concluyeron que los fármacos de ácido hialurónico en el tratamiento prolongado están soportados bien y son eficaces en la reducción de las manifestaciones de CI/SVD.

La eficiencia excepcional de ácido hialurónico en la terapia CI/SVD fue demostrada en la investigación de Aram Kim et al. [8], a la cual participaron 33 mujeres con síntomas de CI/SVD, que casi no respondieron al tratamiento local precedente de la instilación y a la terapia antimicrobiana. Durante 4 semanas de forma semanal todas las participantes recibieron 40 mg de ácido hialurónico por vía de instilaciones. En el marco de la investigación también observaron la influencia de las características de la terapia precedente y la presencia de úlceras de Gunner (manifestación típica de CI) sobre la eficiencia de la terapia investigada.

A raíz de la investigación observaron las mejoras significativas de 61% de los pacientes. No notaron efectos desfavorables de la terapia, así como influencia de la terapia precedente y la presencia de úlceras de Gunner sobre la eficiencia de la acción del fármaco investigado de ácido hialurónico.

Los fármacos de ácido hialurónico se hicieron muy populares en muchos campos de la medicina de forma empírica antes de que el mecanismo de su acción fuera estudiado con más detalles. El último es necesario para reconocer la eficiencia de la medicina evidencial.

Por eso, hay que prestar atención especial a las pruebas de laboratorio de la acción protectora y anti-inflamatoria de ácido hialurónico, que fueron realizadas in vitro.

En la investigación reciente, realizada por P. Rooney et al., cuyos resultados fueron publicados en junio de 2015, estudiaron en detalle los mecanismos de la acción favorable y eficaz de ácido hialurónico con CI sobre el modelo in vitro utilizando culturas de células uroteliales [9].

La investigación demostró que el ácido hialurónico es capaz, de forma significativa (4-5 veces), reducir la producción inducida de citocinas, disminuyendo la intensidad o prevenir por completo el desarrollo del proceso inflamatorio.

También observaron el aumento de la formación de glicosaminoglicanos sulfatados (de 2 veces), y la reducción de la penetrabilidad transepitelial sin lesionar barreras naturales.

Según los autores, los resultados obtenidos transforman la aplicación de los fármacos de ácido hialurónico en el vector principal clínico en la terapia de CI.

En otro ensayo un poco más reciente, cuyo objetivo fue de analizar 13 investigaciones de laboratorio sobre los mecanismos de la acción del ácido hialurónico con CI, están representados los datos siguientes.

La instilación de los fármacos de ácido hialurónico lleva a:

- — la opresión significativa del proceso inflamatorio en la pared de la vejiga;
- — la reducción de la frecuencia y la amplitud de las contracciones de la vejiga;
- — la disminución de la lesión del epitelio;
- — la reducción del nivel del crecimiento bacteriano (en las muestras de tejido y orina) [10].

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

En general, en la mayoría de los países de todo el mundo la terapia de ácido hialurónico es reconocida como una de las necesarias, específica para CI/SVD. Por ejemplo, está incluida en las recomendaciones de la Asociación Americana de Urología.

Una investigación más, realizada en Austria, se ve interesante, su objetivo ha sido determinar los costes del tratamiento prolongado de CI/SVD con terapia patogénica, en particular con aplicación de los fármacos de ácido hialurónico, en comparación con el tratamiento farmacológico no específico. Como resultado, han llegado a la conclusión de un coste mucho más bajo de la aplicación de las medicinas específicas, tales como el ácido hialurónico, en términos de la terapia prolongada de CI/SVD [11].

En la práctica urológica la forma de CI también se encuentra a menudo en el contexto de otro problema, exclusivamente masculino. Se trata de CI de radiación e inducida por consecuencia de la terapia de radiación de las formaciones patológicas de la glándula prostática. En el contexto de este problema, también existen muchos ensayos de la aplicación efectiva de los fármacos de ácido hialurónico.

En uno de ellos tomaron parte 20 pacientes, de la edad media de 66 años, con carcinomas diagnosticadas de la próstata después de la radioterapia (dosis total de 72-74 Gy) e índices de la CI/SVD de radiación e inducida. Este grupo tuvo cuatro instilaciones semanales y dos mensuales del fármaco de ácido hialurónico.

De resultas, observaron una mejora significativa de tales síntomas como hematuria, síndrome doloroso, reducción de la frecuencia de la micción. El grado total de la evaluación de la manifestación de los síntomas antes y después de la aplicación de ácido hialurónico fue $2,70 \pm 0,47$ y $1,45 \pm 0,51$ respectivamente ($p < 0,01$, prueba de Wilcoxon). No observaron ningún efecto adverso a ningún paciente.

Considerando los efectos, los autores concluyeron que la aplicación de los fármacos de ácido hialurónico es una terapia eficaz y segura en el grupo de los pacientes con la CI/SVD de radiación e inducida [12].

En conclusión, se puede decir que la condición patológica como cistitis crónica (CI/SVD) es un hecho popular en la práctica urológica y un problema médico actual, y la aplicación de la terapia de las instilaciones de ácido hialurónico es tan eficaz como segura y, a largo plazo, una solución de precio bajo.

En el mercado de Ucrania desde hace mucho tiempo no había producto adecuado certificado para instilaciones a base de ácido hialurónico, lo que no permitía a los urólogos nacionales de realizar el tratamiento adecuado y eficaz de CI/SVD.

Hoy en Ucrania existe el producto necesario. En el mercado está presentado el medicamento para la administración intravesical Instylan de la compañía "Yuria-Farm", que contiene 80 mg de hialuronato de sodio (0,16%) en 50 ml de tope de fosfato, y que ha mostrado una alta eficiencia en los ensayos clínicos y que ya ha sido investigado con éxito por nuestros especialistas. Instylan es un gel viscoso sin color, transparente de ácido hialurónico, no de origen animal, estéril, apirogénico, con pH fisiológico de 7,3 para la administración intravesical con el período de validez de 2 años. Su doble embalaje está hecho para su uso en condiciones estériles, el paquete está equipado con una cabeza especial para la sonda uretral. Instylan hace una prótesis para la capa deficiente de la pared de la vejiga, ayuda a aliviar dolor, ganas imperiosas, micción frecuente. El tamaño más grande de las moléculas del producto Instylan asegura alta eficiencia de la función de barrera entre la orina y el tejido. En contraste con los glicosaminoglicanos exteriores que se lavan con orina, Instylan crea una barrera estable impenetrable en la capa de las células uroteliales. De esta manera se forma el efecto de la eliminación de síntomas dolorosos, cuando otros tratamientos han fracasado.

PRINCIPALES EFECTOS CLÍNICOS DEL FÁRMACO ESTÁN ESTIPULADOS POR LO SIGUIENTE:

- — acción mecánica: barrera / lubricación;
- — propiedades hidratantes: alto grado de viscosidad de agua;
- — propiedades cicatrizantes: normalización de la migración y proliferación de las células;
- — relleno del espacio de defectos;
- — función auxiliar: interrupción de la cascada inflamatoria.



INDICACIONES DE LA APLICACIÓN DE INSTYLAN:

- — cistitis crónica / recurrente;
- — cistitis intersticial;
- — vejiga hiperactiva;

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

- — protección temporal y regeneración de la mucosa de la vejiga con diversas manipulaciones (uretrocistoscopia, radioterapia, etc.);
- — cistitis de radiación;
- — retención urinaria o formación de tumores causados por la cistitis.

Instylan se introduce de la forma intravesical una vez por la semana. El curso se compone de 4 hasta 12 instilaciones, si es necesario se repite una vez al trimestre. Antes de aplicar la temperatura del producto debe ser no menos de 20°C, también hay que vaciar la vejiga. Se recomienda abstenerse de orinar al menos durante 30 minutos después de la administración de la medicina.

También existen muchas formulaciones basadas sobre el producto. Aquí están tres de las más utilizadas en la práctica (Fundación Internacional de Vejiga Dolorosa):

1. Mezcla de anestésico (autor – Robert Moldwin): bupivacaína de 0,5% y lidocaína de 2% en la proporción de 1:1 – el volumen total de 40 ml. En esta solución añaden: 50 ml de hialuronato de sodio, 40 mg de triamcinolona, 80 mg de gentamicina o 1000 mg de ciprofloxacina. Aplicación: el paciente debe abstenerse de orinar durante 30 minutos. Esta mezcla se utiliza 1 vez por semana durante 8-12 semanas.
2. Mezcla de bupivacaína y esteroides (autor – Nagendra Mishra): 40 ml de bupivacaína de 0,5%, 50 ml de hialuronato de sodio, 2 ml de dexametasona. Aplicación: la mezcla debe estar en la vejiga durante al menos 20 minutos. Se utiliza cada 15 días, en total: 6 instilaciones. Después – en caso de necesidad.
3. Mezcla con dimexidum (autor – Philip Hanno): 5 ml de dimexidum, 10 mg de kenalog, 50 ml de hialuronato de sodio. Aplicación: 1 vez por semana durante 6 semanas. Después – 1 vez por mes (si es necesario).



DE ESA MANERA, EL COMPLEMENTO DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA DE LA CISTITIS CRÓNICA (INTERSTICIAL) POR INSTILACIONES DE ÁCIDO HIALURÓNICO (INSTYLAN) DE LA VEJIGA ES EL COMPONENTE IMPORTANTE DEL TRATAMIENTO MODERNO DE LA IVU ASEGURANDO:

- — la regeneración natural de la función de barrera de la vejiga;
- — la mejora de la eficiencia de la terapia integral de las infecciones de las vías urinarias;
- — el desahogo de los pacientes de los síntomas dolorosos, y de la dependencia psicológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Dis. Mon.* — 2003. — 49(2). — P. 53-70.
2. Stamm W.E. *Urinary tract infections in young men // Urinary tract infections / Ed. by T. Bergan.* — Basel, Switzerland: Karger, 1997. — P. 46-7.
3. Funfstuck R. et al. *Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus // Clin. Nephrol.* — 2012. — 77(1). — P. 40-8.
4. Parsons C.L., Lilly J.D., Stein P. *Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis) // J. Urol.* — 1991. — 145. — 732-735.
5. Hohlbrugger G. *Leaky urothelium and/or vesical ischemia enable urinary potassium to cause idiopathic urgency/frequency syndrome and urge incontinence // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunction.* — 1996. — 7. — 242-255.
6. Riedl C.R., Engelhardt P.F., Daha K.L., Morakis N., Pflüger H. *Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome // International Urogynecology Journal.* — 2007.

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

7. Kallestrup E.B., Jorgensen S.S., Nordling J., Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2005. — 39(2). — 143-7.
8. Kim A., Lim B., Song M., Choo M.-S. Pretreatment Features to Influence Effectiveness of Intravesical Hyaluronic Acid Instillation in Refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome // *Int. Neurourol. J.* — 2014. — 18. — 163-167.
9. Rooney P., Srivastava A., Watson L., Quinlan L.R., Pandit A. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis // *Acta Biomater.* — 2015 Jun. — 19. — 66-75.
10. Cicione A., Cantiello F., Ucciero G., Salonia A., Madeo I., Bava I., Aliberti A., Damiano R. Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations // *Int. J. Urol.* — 2014 Aug. — 21(8). — 763-8.
11. Riedl C., Engelhardt P., Schwarz B. Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmaco-economic approach following current guidelines // *Clin. Drug Investig.* — 2013 Oct. — 33(10). — 737-42.
12. Kouloulias V., Mosa E., Fotineas A., Beli I., Asimakopoulos C., Chaldeopoulos D., Chrysofos M., Siatelis A., Kelekis N. Use of Hyaluronic Acid (Cystistat) for the Treatment of Late Radiation Induced Cystitis in Patients after Prostate Irradiation // *J. Bioequiv. Availab.* — 2014. — 6. — 018-022.
13. Altarac S., Papes D. The treatment of chronic cystitis by hyaluronic acid and chondroitin sulphate // *Lijec. Vjesn.* — 2011 Sep-Oct. — 133 (9-10). — 354-5.
14. Damiano R., Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease // *Ther. Adv. Urol.* — 2011 Oct. — 3(5). — 223-32.
15. Schulz A., Vestweber A.M., Dressler D. Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulfate preparation in an in vitro bladder model // *Aktuelle Urol.* — 2009 Mar. — 40(2). — 109-12.
16. Parsons M., Tooze-Hobson P. The investigation and management of interstitial cystitis // *J. Br. Menopause Soc.* — 2005 Dec. — 11(4). — 132-9.
17. Lv Y.S., Yao Y.S., Rong L., Lin M.E., Deng B.H., Xie Y., Huang H., Lin T.X., Xu K.W., Huang J. Intravesical hyaluronidase causes chronic cystitis in a rat model: a potential model of bladder pain syndrome/interstitial cystitis // *Int. J. Urol.* — 2014 Jun. — 21(6). — 601-7.
18. Porru D., Campus G., Tudino D., Valdes E., Vespa A., Scarpa R.M., Usai E. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid // *Urol. Int.* — 1997. — 59. — 26-29.
19. Van de Merwe J.P., Nordling J. Interstitial cystitis: definitions and confusable diseases. ESSIC meeting 2005, Baden // *Eur. Urol. Today.* — 2006. — 18. — 6, 7, 16, 17.
20. Karsenty G., AlTaweel W., Hajebrahimi S., Corcos J. Efficacy of interstitial cystitis treatments: a review // *EAU-EBU Update Series.* — 2006. — 4. — 47-61.