

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA APLICACIÓN DE INSTYLAN — PROTECTOR MODERNO DE LA MUCOSA DE LA VEJIGA

E.O. Stakhovskiy, d.c.m., profesor, gerente del departamento de la investigación científica de onco-urología plástica y reconstructiva, M.V. Cherpurnatiy, Universidad de Estado «Instituto Nacional de cáncer» MS de Ucrania, ciudad de Kiev

La superficie interior de la vejiga está cubierta por la capa de glucosaminoglicano (capa de GAG). La tarea principal de esta capa es hacer el agua astringente, formando una fina película protectora entre la orina y la superficie de la vejiga. Esta película protectora evita la influencia de bacterias y otros irritantes sobre la pared de la vejiga (por ejemplo, iones de potasio, microcristales de calcio, proteasas) que están en la orina y pueden causar dolor e inflamación [1].

Han demostrado que la capa de GAG realiza al mismo tiempo varias funciones importantes: protege las capas profundas de la pared de la vejiga contra la penetración de irritantes de la orina, evita la procedencia y agravación de procesos inflamatorios y reduce el grado de manifestación del síndrome doloroso causado por procesos inflamatorios [1, 21].

Los defectos del urotelio pueden ser la causa de muchas enfermedades crónicas de las vías urinarias (cistitis intersticial, cistitis bacteriana recurrente, cistitis radioactiva, vejiga hiperactiva, etc.), que están acompañadas de la aparición de tales síntomas como micción urgente y frecuente, incontinencia de orina, dolor durante la micción, el síndrome de dolor crónico de la vejiga. Esos pacientes en gran manera están limitados en sus actividades diarias y sufren de decrecencia de la calidad de vida [2, 3].

El mecanismo del desarrollo del dolor en la vejiga:

1. Daño de la capa de GAG.
2. Destrucción de la capa epitelial por las estructuras agresivos.
3. Inflamación en las estructuras subepiteliales.
4. Inclusión de C-fibras, liberación de los neuropéptidos.
5. Inflamación neurogénica.
6. Progresión de modificaciones fibrosadas, cicatrización, crispatura de la vejiga.

El proceso crónico de inflamación en la vejiga puede llevar a su sustitución de su pared muscular por tejido fibrosado, a la esclerosis y, finalmente, al desarrollo del microquiste [21]. Para resolver este problema, es necesario ejecutar la terapia destinada para restaurar la capa de protección del urotelio.

Hoy, en la práctica clínica aplican diferentes estrategias de tratamiento, que suponen la prescripción de antidepresivos, antihistamínicos, cisteína, antagonistas de los receptores de leucotrienos, instilaciones intravesicales de dimetilsulfóxido al paciente, y con el síndrome de dolor agravado – analgésicos de opioide. En los casos graves, tienen lugar intervenciones quirúrgicas (aumento de la vejiga, cistectomía con métodos de derivación de orina), que es uno de los métodos para resolver este problema [13_15].

En los últimos años, están investigando de la manera activa la terapia que ayuda a restaurar la capa de GAG.

Los glucosaminoglicanos más estudiados son el ácido hialurónico, sulfatos de condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de queratano y sulfato de heparán, que forman parte de la piel, tendones, cartílagos de las articulaciones, asegurando resistencia mecánica y renitencia de los órganos, elasticidad de sus combinaciones [12].

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

En particular el ácido hialurónico es un glucosaminoglicano, que por su naturaleza química está conectado a los componentes de disacárido con su cadena nonramificada (Imagen 1.). A pH de 7,0 grupos de carboxilo del ácido hialurónico completamente ionizados llevan carga negativa, e interactuando con las moléculas de agua forman una matriz gelatinosa [12].

El nombre "ácido hialurónico" fue propuesto por la primera vez en 1934 por K. Meyer y J. W. Palmer, que destacaron esta sustancia del humor vítreo del ojo. El nombre proviene de la palabra griega «hyalos» que significa «vítreo» y «ácido urónico» [11].

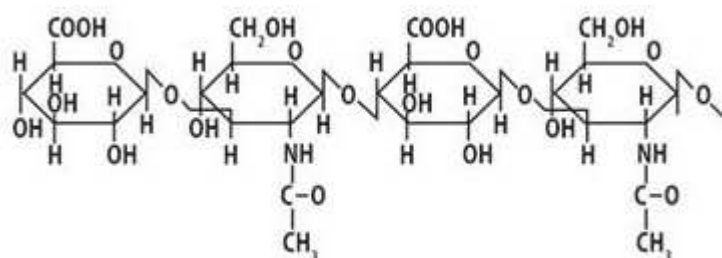


Imagen 1. Fragmento de la estructura del ácido hialurónico

Han demostrado que glucosamina, condroitina y ácido hialurónico tienen efectos antiinflamatorios y analgésicos, el biopolímero que contiene agua con iones de argenteo, que ejecutan la acción antibacteriana y el ácido hialurónico mismo — la acción de protección dermatológica.

APLICACIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN MEDICINA

Dado que el ácido hialurónico forma parte de muchos tejidos (piel, cartílagos, humor vítreo del ojo), lo aplican con enfermedades asociadas con estos tejidos: en oftalmología (tratamiento de catarata) [5], en ortopedia (osteoartritis, osteocondrosis, spondylosis, periartrosis) [4], en cosmetología y cirugía estética (en forma de inyecciones intradérmicas) [6], odontología (tratamiento de la gingivitis), neumología (tratamiento del asma) [7], urología (tratamiento de la cistitis, del reflujo urinario de la vejiga) [8 -10].

Los ensayos clínicos de la aplicación de la introducción intravesical del ácido hialurónico [22] están presentados en la Tabla 1.

Tabla 1. Ensayos clínicos de la aplicación del ácido hialurónico en urología

Ensayos	Cantidad de los pacientes	Diagnosis	Modo de aplicación	EFEECTO
Miodosky y coautores (2006) [8]	7	Cistitis hemorrahípara	4 administraciones semanales + dosis mensual	6 de 7 pacientes tuvieron efecto satisfactorio
Daha y coautores (2005) [16]	48	Cistitis intersticial	10 administraciones semanales	Observaron mejoramiento del estado de 41 pacientes
Gupta y coautores (2005) [17]	36	Cistitis intersticial	6 administraciones semanales	20 pacientes aceptaron el tratamiento de la manera positiva
Kallestrup y coautores (2005) [18]	20	Cistitis intersticial	4 administraciones semanales + 2 dosis mensuales	40% de pacientes tuvieron menos de síntomas de micciones nocturnas, 30% de pacientes observaron descenso de la intensidad del dolor. Así 13 pacientes tuvieron el efecto positivo del tratamiento.
Constantinides y	40	Manifestaciones	4 administraciones	40 pacientes no tuvieron

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

coautores (2004) [19]		inflamatorias recurrentes de las vías urinarias	semanales + 2 dosis mensuales	recurrentes durante 5 meses y 28 pacientes – durante hasta 12 meses.
Leppilahti y coautores (2002) [20]	11	Cistitis intersticial	4 administraciones semanales	Durante un año registraron el resultado positivo de 8 pacientes .
Morales y coautores (1997) [8]	25	Cistitis intersticial	4 administraciones semanales + 1 dosis mensual durante un año	71% pacientes mostraron la respuesta positiva al tratamiento.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración intravesical de 50 ml / 80 mg del hialuronato de sodio (Instylan, "Yuria-Farm") en el tratamiento de mutaciones inflamatorias de las vías urinarias inferiores los autores organizaron una investigación que se realizó en el Departamento de la Oncourología reconstructiva y restaurativa del Instituto Nacional del Cáncer durante marzo y junio de 2015. 37 pacientes tomaron parte en la investigación, 18 de los cuales recibieron 80 mg de hialuronato de sodio (Instylan) por vía intravesical. El grupo de control incluyó 19 pacientes que tuvieron terapia antibacteriana básica y antiinflamatoria. La duración de la observación fue 3 meses. La primera visita coincidió con el día del inicio del tratamiento, y la evaluación de la eficacia del tratamiento tuvo lugar durante las siguientes visitas (2-8).

Hicieron las administraciones intravesicales de Instylan (50 ml 0,16% de hialuronato de sodio) de acuerdo con las instrucciones 1 vez por semana durante 4-6 semanas, seguido de la administración 1 vez por mes. Hicieron la instilación a través de la sonda uretral de forma ambulatoria siguiendo las reglas asépticas.

En la investigación evaluaron la dinámica de síntomas clínicos: quejas de la micción frecuente y dolorosa, micción urgente, micciones nocturnas; índices de uroflujometría, de volumen de orina restante, de calidad de vida.

20 (54%) hombres y 17 (46%) mujeres tomaron parte en la investigación, su edad media fue 42,5 años. En el grupo de investigación registraron la cantidad más grande de los pacientes con cistitis radioactiva — 43% (tabla 2).

Tabla 2. Estructura de la morbilidad de los investigados

DIAGNOSIS	Cantidad de los casos, N (%)
Cistitis radioactiva	16 (43%)
Cáncer de la vejiga	15 (32%)
Cistitis intersticial	6 (16%)

A los pacientes, que obtuvieron administraciones intravesicales de Instylan, los dividieron según su estado patológico. Los pacientes con cistitis radioactiva tuvieron 6 administraciones intravesicales diarias, a 9 pacientes con resección transuretral (TUR) de la pared de la vejiga les prescribieron administración única de Instylan después de la eliminación de la sonda uretral; 3 pacientes con cistitis intersticial tuvieron 4 administraciones semanales (tabla 3).

Tabla 3. Estructura de las prescripciones en los grupos de comparación

Cantidad de los pacientes que obtuvieron InstyLAN de la forma intravesical, n			Cantidad de los pacientes que tuvieron terapia básica, n		
18			19		
Cistitis radioactiva	Cistitis intersticial	TUR de la pared de la vejiga	Cistitis radioactiva	Cistitis intersticial	TUR de la pared de la vejiga
6	3	9	8	4	7

La frecuencia media de la micción durante 24 horas de los pacientes que obtuvieron InstyLAN disminuyó desde 12,4 hasta 7,8 veces en comparación con el grupo de control: desde 12,8 hasta 10,4 veces durante 24 horas durante 3 meses de la investigación. La disminución más significativa de las micciones tuvo lugar durante 1-6 semanas del tratamiento (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de la micción

Duración del control	Cantidad media de las micciones durante 24 horas, n		Cantidad media de las micciones dolorosas durante 24 horas, n	
	Grupo de InstyLAN	Grupo de control	Grupo de InstyLAN	Grupo de control
Antes del tratamiento	12,4	12,8	8,8	9,1
1ª semana	9,0	12,0	6,2	8,8
3ª semana	8,4	11,8	6,0	7,2
6ª semana	8,0	11,2	2,4	4,3
12ª semana	7,8	10,4	1,6	2,8

En particular, 9 pacientes que obtuvieron administraciones únicas de InstyLAN después de la eliminación de la sonda uretral, informaron de una disminución significativa de la frecuencia de micciones urgentes desde 10,2 hasta 4,8 veces en comparación con el grupo de control: desde 9,8 hasta 6,6 veces durante la primera semana después de las instilaciones.

Después de 12 semanas de la investigación la frecuencia de micciones nocturnas de los pacientes, que tuvieron administraciones intravesicales de InstyLAN, disminuyó de 72,4% (desde 5,8 hasta 1,6 vez) en comparación con el grupo de control de los pacientes — de 60% (desde 6 hasta 2,4) (imagen 2).

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

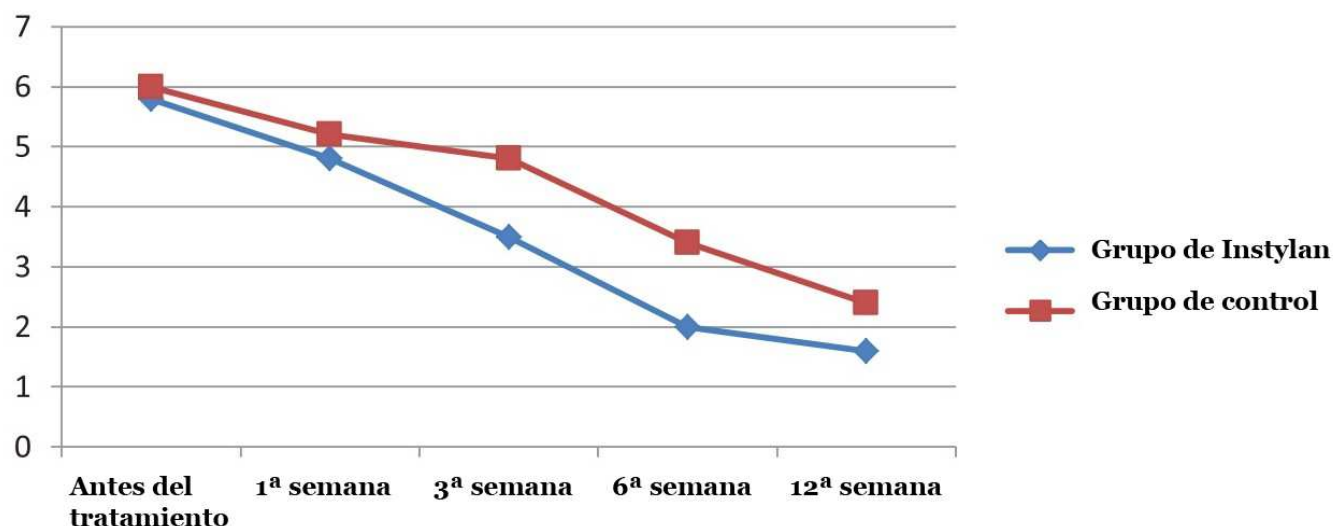


Imagen 2. Frecuencia media de las micciones nocturnas de los grupos de investigación

Según los parámetros de la uroflujometría, la diferencia entre la velocidad máxima y media de la micción en los dos grupos de investigación no fue considerable, sin embargo, el volumen medio de la micción del grupo de control se aumentó de 88 ml, él del grupo de los pacientes que obtuvieron InstyLAN – de 138 ml. Además el volumen de MICC aumentó fuertemente durante las primeras 3 semanas del tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. Índices medios de los parámetros de la investigación de uroflujometría

Grupo de InstyLAN				Grupo de control			
Duración del control	Velocidad máxima, ml/m	Velocidad media, ml/m	Volumen, ml	Duración del control	Velocidad máxima, ml/m	Velocidad media, ml/m	Volumen, ml
Antes del tratamiento	10,2	8,2	128	Antes del tratamiento	11,0	8,8	116
1ª semana	12,4	10,6	188	1ª semana	12,2	10,4	142
3ª semana	13,8	12,0	224	3ª semana	14,0	12,2	158
6ª semana	15,0	13,4	248	6ª semana	15,0	13,0	182
12ª semana	18,2	14,6	266	12ª semana	17,8	14,2	204

Considerando los ensayos, el volumen medio de la orina restante hasta 12 semanas de la observación disminuyó en los dos grupos: hasta 16 ml — en el grupo investigado de los pacientes, hasta 42 ml — en el grupo de control. Hay que sobrayar que en el grupo de los pacientes que obtuvieron InstyLAN, el volumen medio de la orina restante después de la primera semana del tratamiento se redujo desde 84 hasta 32 ml (más de 2,5 veces) en comparación con el grupo de control — desde 80 hasta 68 ml (imagen 3).

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

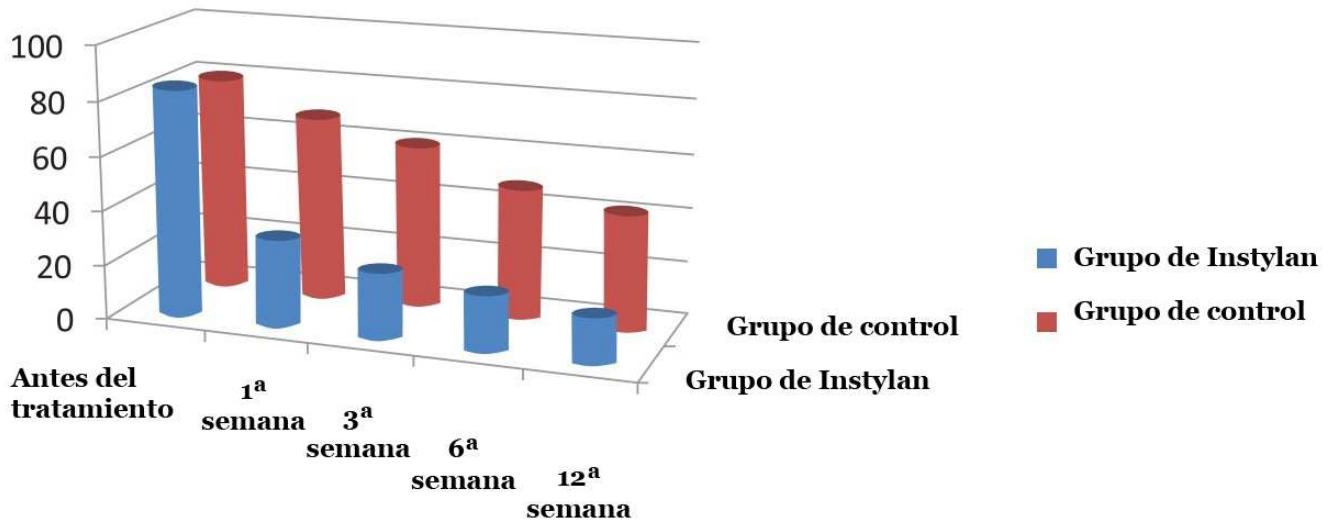


Imagen 3. Evaluación comparativa de la determinación de la orina restante.

Dentro de 3 semanas de la investigación 16 (83%) pacientes, que obtuvieron el tratamiento de Instylan, apreciaron la calidad de vida como satisfactoria (índice de la calidad de vida L = 2) en comparación con el grupo de control (índice de la calidad de vida L = 4), que en su mayoría no consiguió parámetros satisfactorios hasta el final de la observación (imagen 4).

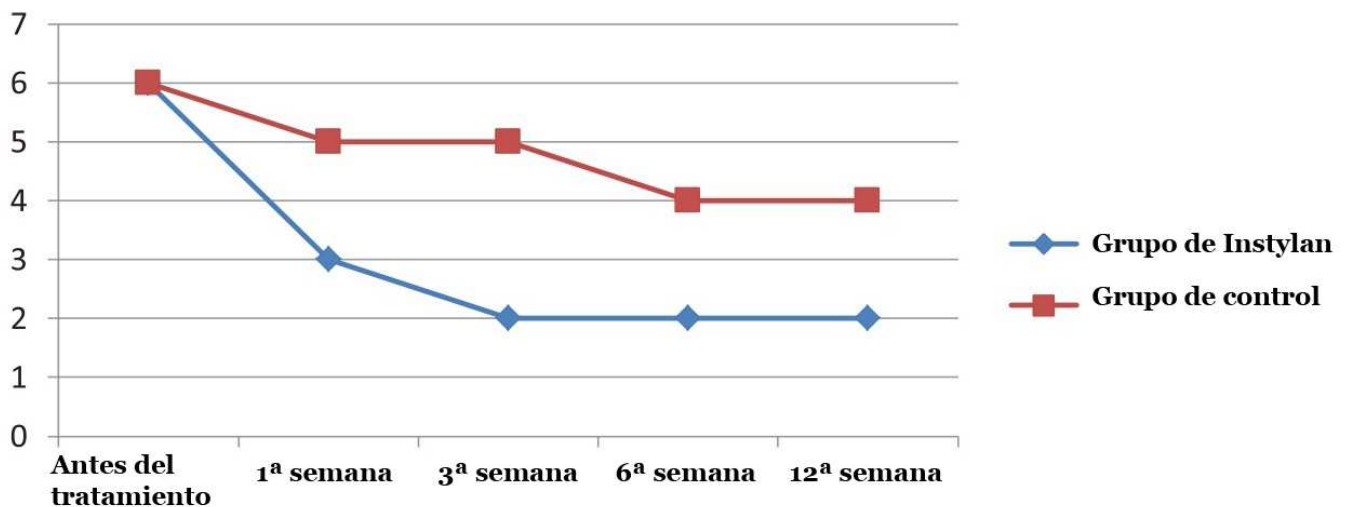


Imagen 4. Índice de la calidad de vida de los pacientes (L)

Por lo tanto, la aplicación intravesical del hialuronato de sodio (Instylan) es un tratamiento eficaz para diversas formas de cistitis crónica durante el período postoperatorio temprano después de la resección transuretral de la pared de la vejiga, se consigue mediante la disminución de efectos de la disuria, frecuencia de micciones nocturnas, volumen de orina restante, aumento del volumen de micción y en resumidas cuentas asegura una mejora significativa de la calidad de vida.