

USO DEL CYSTISTAC, HIALURONATO SÓDICO, PARA EL TRATAMIENTO DE LA CISTITIS RÁDICA

INFORME BREVE DE VALORACIÓN

Servicio de Salud del Principado de Asturias, 2024



Título del documento	Uso del Cystistac, hialuronato sódico, para el tratamiento de la cistitis rádica
Tipo de documento	Informe Breve de Valoración
Fecha	enero 2024
Autoría	Sara González Alonso OETSPA
Revisión	Iván González Rodríguez. FEA Urología Hospital Universitario de Cabueñes
Servicio/Organismo solicitante	Servicio de Ginecología del Hospital del Oriente

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Oficina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Oetspa, sin que la colaboración de los servicios externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este documento: González Alonso, Sara. Informe breve de valoración del uso del Cystistac, hialuronato sódico, para el tratamiento de la cistitis rádica. Oficina de evaluación de tecnologías sanitarias (OETSPA) octubre 2023.

INFORME BREVE DE VALORACIÓN

Pregunta realizada:

Efectividad de la instilación intravesical de ácido hialurónico sódico para la cistitis rádica

Términos PICO:

Población/Problema	Intervención	Comparación	Outcomes/Resultados
Mujeres con cistitis rádica	Instilaciones vesicales con hialuronato de sodio	Práctica clínica habitual	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora de infecciones urinarias de repetición - Mejora del síndrome de dolor vesical.

Búsqueda Bibliográfica:

A.- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Palabras clave	Tipo de estudios		Fechas
Cystistat	<input type="checkbox"/> Metaanálisis <input checked="" type="checkbox"/> Ensayos clínicos controlados <input type="checkbox"/> Coste - beneficio <input type="checkbox"/> Cohortes Casos - Controles <input type="checkbox"/> Series de caso <input type="checkbox"/> Descriptivos Observacionales <input type="checkbox"/> Protocolos de estudios	<input type="checkbox"/> Revisiones sistemáticas <input checked="" type="checkbox"/> Guías de práctica clínica <input type="checkbox"/> Coste - efectividad <input type="checkbox"/> Res�menes de política <input type="checkbox"/> Opinión de expertos y revisiones <input type="checkbox"/> Cualitativos <input type="checkbox"/> Tesis doctorales y de maestría	Del 1/1/2018 a 12/12/2023

B.- FUENTES CONSULTADAS

NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) que incluye:

- a. DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)
- b. NHS EDD
- c. HTA (Health Technology Assessment)
- d. INAHTA
- e. EuroScan International Network

Biblioteca Cochrane Plus

Embase/PubMed

Repositorios de Guías de Práctica Clínica

Resultados de la búsqueda:

A.- DOCUMENTOS

Localizados	Recuperados
14	6

B.- RESUMEN

Descripción del problema de salud:

La radioterapia (RT) es una opción terapéutica para tratar las neoplasias malignas de los órganos pélvicos y la vejiga es uno de los órganos afectados por la radiación de la región pélvica. El efecto de la radiación sobre la pared vesical se traduce en varios cambios histopatológicos entre los que destaca la isquemia, condicionando cambios a nivel vascular y muscular.

La cistitis rádica consiste en la inflamación del revestimiento de la vejiga causada por la radioterapia y ocasiona unos cambios histopatológicos con traducción clínica¹ como: el síndrome miccional irritativo (caracterizado por urgencia, polaquiuria y disuria), espasmos en la vejiga y dolor en la pelvis, además de la aparición de hematuria de intensidad muy variable². La cistitis hemorrágica crónica se produce en hasta el 5% de las pacientes tras radioterapia pélvica³. Algunos síntomas de la cistitis por radiación desaparecen después de terminar la radioterapia, pero otros continúan^{4,5}.

Los cambios histopatológicos producidos tras las radiaciones ocurren en dos fases: aguda y crónica⁶. En la fase aguda, entre los tres y seis meses posteriores al tratamiento se daña esa capa interna y superficial dando como resultado una pérdida de impermeabilidad de la vejiga y un agrandamiento de las células del urotelio.

La fase crónica comienza a los 6 meses de la radioterapia, el urotelio se hace más fino y aparecen numerosas telangiectasias ocasionando desde microhematuria asintomática hasta macrohematuria con coágulos y retención urinaria.

Se cree que la capa de glicosaminoglicanos (GAG) que hay en la superficie luminal de la pared vesical proporciona una barrera protectora frente a los microorganismos, agentes cancerígenos, cristales u otras sustancias irritantes o tóxicas presentes en la orina, y ha sido identificada como el mecanismo de defensa primario en la protección del epitelio de transición⁷. El deterioro de esta capa de GAG en el epitelio vesical puede suprimir su función defensora y permitir que se adhieran bacterias, microcristales, proteínas o iones, así como el movimiento de residuos de solutos iónicos o no iónicos (por ejemplo, urea) a través del epitelio⁸.

El síndrome de dolor vesical es definido por la Sociedad Europea para el Estudio de la Cistitis Intersticial/ Dolor Vesical como “dolor pélvico, presión o malestar relacionados con la vejiga, que duran al menos 6 meses y se acompañan de al menos otros síntomas urinarios”⁹.

A pesar de establecer un diagnóstico de presunción de cistitis rádica, por el contexto del paciente, es necesario siempre hacer un diagnóstico de exclusión utilizando: análisis y cultivo de orina para descartar una infección del tracto urinario, cistoscopia y biopsia para descartar: tumores vesicales (la radioterapia pélvica incrementa el riesgo de cáncer vesical de 2–4 veces⁴, especialmente de variantes agresivas como el carcinoma escamoso), cálculos vesicales, divertículos uretrales y cuerpos extraños intravesicales¹⁰.

No existe un tratamiento definitivo para la cistitis rádica. Son diferentes las opciones de tratamiento: intravesicales, ablación con láser, sistémicos o incluso quirúrgicos (haciendo



necesaria en ocasiones la extirpación completa de la vejiga) y son múltiples las combinaciones disponibles^{3,4,11}. Las guías recomiendan para los grados I-II/III medidas más conservadoras, como son las instilaciones vesicales. La Revista Británica de Urología establece un resumen de la evidencia de terapias intravesicales para el tratamiento de la cistitis hemorrágica por radiación, asociándose con una tasa de respuesta aceptable a corto plazo; sin embargo, se dispone de pruebas limitadas sobre la durabilidad³.

Las instilaciones intravesicales de aluminio o formol, han sido utilizadas para el tratamiento de la hematuria incoercible, de forma frecuente en el pasado. Aunque tanto el aluminio como el formol han demostrado eficacia para controlar la hematuria grave, pueden ocasionar complicaciones graves y deben usarse solo cuando otras medidas más conservadoras han fracasado. Otros tratamientos intravesicales son: condroitín sulfato, lidocaína alcalinizada, heparina, dimetilsulfóxido (DMSO), hialuronato de sodio y diversos cócteles con mezclas de medicamentos que se colocan directamente en la vejiga⁹.

El ácido hialurónico (HA) es un mucopolisacárido cuyo beneficio terapéutico esté mediado por la reparación de la capa normal de GAG de la vejiga radiada o en cistopatías intersticiales por sus propiedades inmunomoduladoras mejorando la cicatrización del tejido conjuntivo. Su uso como agente intravesical es utilizado en el tratamiento de la cistitis intersticial y el síndrome de vejiga dolorosa, donde se recomienda como una opción de tratamiento en las directrices de la Asociación Canadiense de Urología¹² (recomendación grado 3C). La European Association of Urology en su guía clínica describe la instilación intravesical de condroitín sulfato/ ácido hialurónico como una opción para el tratamiento de los síndromes de dolor vesical crónico con un nivel de evidencia 2b, y aconseja ofrecer su instilación intravesical antes de iniciar maniobras más invasivas con un nivel de recomendación débil¹³.

Descripción TS:

Cystistat® es una solución incolora y transparente, presentada en un vial de cristal de 50 ml con 40 mg de hialuronato sódico. Se ha desarrollado para reponer temporalmente la capa de GAG deficitaria del epitelio de la vejiga. El principio activo es la sal sódica del ácido hialurónico, purificada.

El procedimiento consiste en instilar todo el volumen de la solución en la vejiga después de haber retirado toda la orina residual. Este proceso de instilación debe llevarlo a cabo un profesional sanitario cualificado utilizando un catéter estéril y una jeringuilla estéril y siguiendo la técnica higiénica adecuada para minimizar el riesgo de infección. El catéter y la jeringuilla estériles no se suministran con el producto. El precio de venta del laboratorio son 86,10 euros.

Se recomienda mantener en la vejiga durante tanto tiempo como resulte posible (mínimo 30 minutos) para tratar la cistitis asociada a la radiación y se recomienda instilar el producto en la vejiga una vez a la semana durante 4-12 tratamientos y después una vez al mes hasta que los síntomas remitan, según ficha técnica.

Se ha informado de que los efectos secundarios son mínimos, limitados principalmente a molestias menores debidas al sondaje, lo que provoca una exacerbación inicial de la frecuencia y urgencia urinaria. Cystistat está aprobado en Canadá y en Europa, desde abril 1999.

Indicaciones:

La petición de solicitud, hace referencia a las mujeres que presentan una cistitis rádica tras haber sido tratadas con radioterapia previamente.

Estiman un número de 15 pacientes/año como potenciales usuarias, proponiendo la instilación del producto durante 40 minutos en la unidad de día del hospital. En la petición no se refieren a ningún comparador por lo que hemos contactado con el servicio peticionario para verificarlo.

Resultados y conclusiones de los artículos recogidos:

En CRD, con los criterios de búsqueda utilizados, no se encontraron estudios. En Cochrane se recogieron siete ensayos clínicos, solo de tres est n los datos publicados. Se describen a continuación:

P-06-009 Comparison of Cystistat , iAluril , and Whitmore Cocktail for treatment of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis.¹⁴

Objective: Intravesical bladder installations are a recognised treatment for patients suffering with bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC). There are however no comparative data in the literature between the different types. The aim of this study is to compare three different types of bladder installations: Cystistat, iAluril and Whitmore Cocktail.

Methods: A pragmatic retrospective analysis of patients, from January 2010 to September 2015, treated in a tertiary referral centre with three different intravesical instillations, was conducted including: 50 mL sterile sodium hyalurinic acid (Cystistat) (n = 145), 50 ml sodium hyaluronate 1.6% sodium chondroitin sulphate 2% (iAluril) (n = 54), and bupivacaine 0.5% x 40mls, hydrocortisone 100 mgs, heparin 10,000 units, sodium chloride 0.9% x 10mls (Whitmore Cocktail) (n = 50). All patients had the same instillation protocol: weekly for 6 weeks, then every 2 weeks for 4 weeks, then monthly for 6 months. Choice of instillation was based on clinician preference. Patient satisfaction about self-administration, satisfaction about relief of symptoms, the switch between instillations, the changes in the frequency of the maintenance instillations and cost were analysed.

Results: There was a significant difference in terms of satisfaction in the iAluril patients group for the self-administration (pre-filled syringe) compared to Cystistat and Whitmore. Patients on iAluril did not switch to other installations, however 21% of patients on Cystistat and 22% of patients on Whitmore switched to iAluril. 18% of patients on the Whitmore Cocktail, 9% of patients on Cystistat and 7.5% of iAluril patients stayed on monthly maintenance instillation. One patient on the Whitmore stayed on weekly instillations over the study period. No patients had adverse events. 79.3% of patients on Cystistat were satisfied with the insitallation, 100% for iAluril and 78% for Whitmore Cocktail. The Whitmore cocktail is by far the cheapest installation.

Conclusion: This is the first study to compare three different bladder installations for BPS/IC. All three instillations were effective in BPS/IC patients but iAluril was the most efficacious, there was less risk of switching to another drug with greater likelihood of resolution of symptoms at the end of the 6 weekly instillations, and it was the simplest for patients to self-administer. Nonetheless, it was the most expensive. Therefore in terms of cost- effectiveness we would recommend that

patients are started on the Whitmore cocktail for 6 weeks and if not successful then they are switched to iAluril. This would allow a cost saving of 1,900 Euros per patient. This study can serve as a pilot study for a large, head-to-head randomized controlled prospective trial with different frequency of administration protocol.

[Intravesical instillation of sodium hyaluronate \(Cystistat®\) for the treatment of patients with radiation cystitis-randomized clinical trial.](#)¹⁵

Background: Radiotherapy (RT) is a choice to manage pelvic organ malignancies that can affect bladder; therefore, it causes radiation cystitis with some bothering urinary symptoms and decreasing the patient's quality of life. Intravesical hyaluronic acid (HA) is an agent with promising results in some studies for cystitis, and Cystistat is a derivative of hyaluronic acid.

Objectives: This clinical trial aimed at evaluating the effects of intravesical instillation of Cystistat on symptoms of radiation cystitis and quality of life (QOL).

Methods: A total of 58 patients with radiation cystitis were randomized in 2 groups (case: 30, control: 28). One group received intravesical Cystistat, the other received normal saline weekly for up to 4 weeks and then monthly for up to 2 months. Hematuria, Visual Analog scale (VAS) and QOL based on King's Health questionnaire were compared before and 3, 6 and 9 months after intravesical instillation.

Results: The mean age of the patients was 63.93 ± 10.89 years old. The mean of each sub-category of QOL and total score of QOL, as well as, VAS score were significantly improved in comparison to the control group at each time of follow-ups ($P < 0.05$). Hematuria was significantly different in the 3rd, 6th and 9th month of follow-ups ($P < 0.05$).

Conclusions: Findings showed that patients with radiation cystitis could significantly benefit from intravesical instillation of HA, their hematuria would be successfully resolved rather than control group in addition to lowering the VAS score, so their QOL would be improved.

[Short-term Outcomes of Hydrodistention with Intravesical Hyaluronic Acid \(Cystistat®\) Versus Hydrodistention Alone for Treating Interstitial Cystitis: a Randomized Controlled Trial.](#)¹⁶

Background: Interstitial cystitis (IC) is a chronic, debilitating bladder disease that primarily affects middle-aged women and significantly affects their quality of life. Bladder hydrodistention is the usual therapeutic and diagnostic procedure, but symptoms tend to relapse. Adding hyaluronic acid to hydrodistention has been shown to improve the outcomes.

Objectives: To compare the therapeutic effects of bladder hydrodistention alone or with intravesical cystistat (40 mg of sodium hyaluronate in a 50 mL vial) in treating IC/bladder pain syndrome (IC/BPS).

Methods: This randomized controlled clinical trial was conducted in Imam Reza Hospital of Mashhad in 2017. Twenty-four female IC/BPS patients were selected using clinical examinations and the O'Leary-Sant IC questionnaire to evaluate treatment effects. Patients with a history of other diseases related to the urogenital system and urination frequency less than eight times a day were excluded. The control group ($n = 12$) underwent hydrodistention under general anesthesia, and the intervention group ($n = 12$) received intravesical cystistat in addition to hydrodistention weekly for four weeks, followed by monthly for two months.



Results: In the control group, the mean baseline score of the questionnaire was 33.2 ± 1.9 and reached 33.9 ± 2.6 after three months, showing no significant change. In the intervention group, the mean baseline score of the questionnaire was 32.6 ± 3.6 and reached 6.4 ± 12.4 at the end of the third month, which indicates a significantly better improvement ($P < 0.001$). In this study, the disease symptoms resolved in 83.3% of the intervention group after three months of treatment, while the controls did not improve.

Conclusions: Based on our study, intravesical instillation of cystistat is effective in treating patients with IC/BPS and has significantly better effects than hydrodistention alone.

En Embase se encontraron seis estudios, pero tras cotejar con los previos quedaron dos estudios que se describen a continuación:

[A comparative analysis of intravesical sodium hyaluronate monotherapy and its combination with oral chondroitin sulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis.¹⁷](#)

Aim: It is established that intravesical sodium hyaluronate and chondroitin sulfate has high efficacy in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC). Currently, an oral form of chondroitin sulfate is also available. The aim of study was to compare the efficacy of intravesical hyaluronic acid monotherapy and long-term oral chondroitin sulfate in combination with intravesical therapy in patients with BPS/IC.

Materials and methods: A total of 59 patients with BPS/IC were randomized in two groups. In Group 1, 30 women (mean age 57.1 years) received viscoelastic solution of sodium hyaluronate 50 ml 1 time per week for 12 weeks as intravesical monotherapy. In Group 2 (n=29), patients were prescribed to complex therapy, which included the similar intravesical therapy combined with chondroitin sulfate in a dose 0.39 g, 2 capsules 3 times a day, also for 12 weeks. All patients completed visual analogue scale (VAS), interstitial cystitis symptom index (ISCI), interstitial cystitis problems index (ICPI) and voiding diary before and 1 week after the start of therapy. In all cases a cystoscopy and urodynamic study were performed in order to exclude other bladder pathologies.

Results: At baseline, a mean VAS score in both groups was 7 points, a mean ISCI score was 17 points in Group 1 and 18 points in Group 2 ($p > 0.1$). The mean ICPI score in both groups was 15 points. A frequency of urination in Group 1 and 2 was 11.4 and 11.6 per day, respectively ($p > 0.1$). A mean volume of urination was 138 ± 24.6 and 131 ± 18.6 , respectively. After 12 weeks of therapy there was significant improvement of VAS, ISCI and ICPI scores in both groups, as well as frequency and volume of urination, but in Group 2 an improvement in almost all parameters studied, except for the volume of urination, was more pronounced.

Conclusion: The combined therapy of BPS/IC with intravesical hyaluronic acid and oral chondroitin sulfate provides significantly better results in comparison with intravesical hyaluronic acid as monotherapy.

[Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis¹⁸](#)

Introduction and hypothesis: The objective was to assess the efficacy of intravesical hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS), alone or in combination, for recurrent urinary tract infections (RUTIs) in adult female patients using a systematic review and meta-analysis.

Methods: English-language articles were obtained from the MEDLINE, Embase, and Cochrane databases through November 2016, by manual searching and cross-referencing. Randomized and nonrandomized trials of adult female patients with a documented history of RUTIs who received HA, CS or HA plus CS were included. The random effects model was applied to all pooled analyses. Risk of bias was assessed for individual studies and across studies.

Results: Two randomized (n = 85) and six nonrandomized (n = 715) studies met the inclusion criteria. These studies assessed HA ± CS; studies of CS alone were not identified in the search. HA ± CS decreased the UTI rate per patient-year (pooled mean difference [MD] -2.56; 95% confidence interval [CI] -3.86, -1.26; p < 0.001) and increased the time to first UTI recurrence (pooled MD 130.05 days; 95% CI 5.84, 254.26; p = 0.04). There was heterogeneity in most outcomes considered, and publication bias in many studies. The standard of trial reporting was low. The patient population size, and the number of studies included, were small.

Conclusions: HA ± CS appears to reduce the rate of UTI and increase the time to recurrence in women with RUTI. As randomized controlled studies are available only for HA plus CS, the quality of evidence is higher for the combination than for HA alone.

De Pubmed, recogemos el siguiente artículo:

Effect of Glycosaminoglycan Replacement on Markers of Interstitial Cystitis In Vitro¹⁹

Aims: To examine the effect of three commercial intravesical formulations of glycosaminoglycan on *in vitro* inflammatory models of IC/BPS to better understand their effect on specific markers of disease.

Methods: Human urothelial cells (HTB-4) were cultured under four conditions in the presence or absence of commercial GAG formulations. Cells were cultured under a basal condition or pre-treated with protamine sulfate (100 ng/ml) (damages the endogenous glycosaminoglycan layer), hydrogen peroxide (1%) (a metabolic stressor) or TNF α (10 ng/ml) (creating an inflammatory environment). Each of these four culture conditions was then treated with one of three GAG formulations, Cystistat[®], iAluRil[®] and Hyacyst[®]. Assays were then performed to examine the effect of the exogenous GAGs on cell viability, cell migration, sGAG production, cytokine and gene expression.

Results: All GAG formulations were well tolerated by the HTB-4 cells and supported cell growth and migration. iAluRil[®] was most effective at stimulating endogenous sGAG production under all conditions, increasing sGAGs by up to 15-fold. All GAG formulations significantly reduced the production of the pro-inflammatory cytokine IL-8 under basal conditions, while no GAG treatment suppressed cytokine production under any other condition. Only Cystistat[®] had a significant effect

on HA receptor expression, significantly increasing ICAM-1 expression at 3 h that returned to basal levels at 24 h. No GAG treatment significantly changed the expression of GAG synthesis enzymes (CSGALNACT1, CSGALNACT2) or markers of tissue remodeling (MMP2, TIMP1) and pain (COX-1/PTGS-1, NGF).

Conclusions: The data presented in this study reveal that commercial intravesical formulation support cell viability and migration. In addition, the commercial GAG formulations have a mild anti-inflammatory effect in the *in vitro* model of interstitial cystitis/bladder pain syndrome.

Recomendaciones para nuestra comunidad:

En los últimos años, la terapia de reposición de glicosaminoglicanos ha ampliado las opciones terapéuticas disponibles para la cistitis rádica. El ácido hialurónico es una sustancia que puede ayudar a la restauración de la capa mucosa de glicosaminoglicanos, lo que es beneficioso para defenderse contra la infección del tracto urinario.

Los resultados de los estudios publicados concluyen que el ácido hialurónico ejerce un efecto protector en pacientes con cistitis, puede mejorar los síntomas y ha mostrado un efecto beneficioso. La tasa de respuesta es aceptable a corto plazo sin embargo, se dispone de pruebas limitadas sobre la durabilidad. El perfil de seguridad que presenta es favorable.

La evidencia que existe es escasa. Hay pocos ECA que aborden este problema, muchos de los cuales tienen tamaños de muestra pequeños, riesgo moderado de sesgo e informes de resultados deficientes. Es necesario realizar una evaluación adecuada mediante ensayos clínicos amplios de alta calidad metodológica que aborden resultados informados por los pacientes.

Con la información disponible no es posible ser concluyentes, aunque apunta a que podra suponer una mejora, especialmente porque no se dispone de ningún tratamiento realmente efectivo. Pero sera necesario que su uso se realizase dentro de un protocolo clínico, tras haberse realizado un diagnóstico de exclusión exhaustivo para identificar otros factores patológicos que puedan explicar los síntomas de la paciente. Para evaluar su eficacia debera hacerse un seguimiento del paciente de forma rigurosa mediante escalas validadas que valoren la sintomatología urinaria.

Bibliografía:

- ¹ Crew JP, Jephcott CR, Reynard JM. Radiation-induced haemorrhagic cystitis. *Eur Urol*. 2001;40(2):111-23. [PubMed ID: 11528186]. <https://doi.org/10.1159/000049760>
- ² Fallah Karkan M, Razzaghi MR, Javanmard B, Tayyebiazar A, Ghiasy S, Montazeri S. Holmium: YAG laser incision of bladder neck contracture following radical retropubic prostatectomy. *Nephro Urol Mon*. 2019;**11**(1)
- ³ Pascoe C, Duncan C, Lamb BW, Davis NF, Lynch TH, Murphy DG, Lawrentschuk N. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management. *BJU Int*. 2019 Apr;123(4):585-594. doi: 10.1111/bju.14516. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30113758
- ⁵Se puede revisar en: [/https://seor.es/wp-content/uploads/CANCER-GINECOLOGICO-tratamientos-y-cuidados.pdf](https://seor.es/wp-content/uploads/CANCER-GINECOLOGICO-tratamientos-y-cuidados.pdf)
- ⁶ R .Martínez-Rodríguez, J .Areal Calama, O. Buisan Rueda, C.González Satue, J.Sanchez Macias, M Arzo Fabregas, J.Gago Ramos, S. Bayona Arenas, L. Ibarz Servio y J.M. Saladie´Roig. Guía práctica para el manejo y tratamiento ante la cistitis radical. *ACTAS UROL ESP*.2010;34(7):603–609
- ⁷ Messing, E.M. Interstitial cystitis and related syndromes, In: *Campell’s Urology*, 6.ª edición. Editado por P. C. Walsh, A. B. Retik, T. A. Stamey y E.D. Vaughan, Jr., Philadelphia: W. B. Saunders Co., Vol.1, Secc. VII, capítulo 24, pp 982-1005, 1992.
- ⁷ Parsons, C.L., D. Boychuk, S. Jones, R. Hurst and H. Callahan. Glycosaminoglycans: An Epithelial Permeability Barrier. *J.Urol*. 143: 139-142, 1990.
- ⁹ Ford A., Ballard P., Ramage C., Ogah J., 2016 Cochrane review: Intravesical treatments for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and Urodynamics* 2016; 35, Supplement 4 (S236-S237).
- ¹⁰ Informe de Posicionamiento Terapéutico de pentosano polisulfato de sodio (Elmiron®) en el tratamiento del síndrome de dolor vesical caracterizado por glomerulaciones o lesiones de Hunner en adultos con dolor moderado o intenso, urgencia y frecuencia miccional. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. IPT, 14/2021. V1Se puede visualizar en <https://www.aemps.gob.es/category/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/page/16/>
- ¹¹ A Thompson, A Adamson, A Bahl, J Borwell, D Dodds, C Heath, R Huddart, R McMenemin, P Patel, J Peters and H Payne. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis. *Journal of Clinical Urology* 2014, Vol 7(1) 25–35. British Association of Urological Surgeons 2013.
- ¹² Cox A, Golda N, Nadeau G, et al. Guía CUA: Diagnóstico y tratamiento de la cistitis intersticial/síndrome de dolor de vejiga.*Can Urol Assoc J*. 2016;10: E136-55.doi: 10.5489/cuaj.3786
- ¹³ EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain
- ¹⁴ A. Cocci, H. Hashim, P-06-009 Comparison of Cystistat®, Ialuril®, and Whitmore Cocktail for Treatment of Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis, *The Journal of Sexual*



Medicine, Volume 13, Issue Supplement_2, May 2016, Page S230. Se encuentra en <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.03.334>

¹⁵ Allameh F, Basiri A, Ghiasy S, Javadi A, Hojjati S A, et al. Intravesical Instillation of Sodium Hyaluronate (Cystistat[®]) for the Treatment of Patients with Radiation Cystitis-Randomized Clinical Trial. *Int J Cancer Manag.* 2020;13(11):e108299. <https://doi.org/10.5812/ijcm.108299>.

¹⁶ Farazi A, Keshvari M, Tavakkoli M, Najaf Najafi M, Ebrahimi A, et al. Short-term Outcomes of Hydrodistention with Intravesical Hyaluronic Acid (Cystistat[®]) Versus Hydrodistention Alone for Treating Interstitial Cystitis: A Randomized Controlled Trial. *Nephro-Urol Mon.* 2023;15(1):e129810. <https://doi.org/10.5812/numonthly-129810>.

¹⁷ Aboyan IA, Aboyan VE, Pavlov SV, Zinkovskaya OV, Pavlov DS. A comparative analysis of intravesical sodium hyaluronate monotherapy and its combination with oral chondroitin sulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urologiia.* 2019 Apr;(1):35-39. Russian. PMID: 31184015.

¹⁸ Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018 Jul;29(7):933-942. doi: 10.1007/s00192-017-3508-z. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29181550; PMCID: PMC6004275.

¹⁹ Rooney P, Ryan C, McDermott BJ, Dev K, Pandit A, Quinlan LR. Effect of Glycosaminoglycan Replacement on Markers of Interstitial Cystitis *In Vitro*. *Front Pharmacol.* 2020 Dec 3;11:575043. doi: 10.3389/fphar.2020.575043. PMID: 33390947; PMCID: PMC7775665.