

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

**Departament de Cirurgia / Universitat
Autònoma de Barcelona**

Roberto H. Martínez Rodríguez

***“Evaluación de la efectividad
del tratamiento mediante
instilaciones con ácido
hialurónico en el control de la
hematuria asociada a
cistopatía rádica.”***

**Directores: Dr. Antoni Gelabert Mas
Dr. Luis Ibarz Servio**

Septiembre, 2011

INDICE:

1. CERTIFICADO DL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION	
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. REVISION Y ACTUALIZACION BIBLIOGRAFICA.....	5
4. HIPOTESIS.....	20
5. OBJETIVO DEL TRABAJO.....	21
6. MATERIAL Y METODOS.....	22
7. RESULTADOS.....	25
8. DISCUSION.....	29
9. BIBLIOGRAFIA.....	32

1.INTRODUCCION:

Cuando por diferentes causas el ciclo celular se ve alterado, suprimiendo la apoptosis o muerte celular programada, se da lugar a una proliferación celular anómala en el tejido afecto. Esta transformación celular origina la neoplasia.

El tratamiento de las enfermedades oncológicas ha evolucionado espectacularmente en los últimos años. Con el objetivo de disminuir la mortalidad cáncer específica sin incrementar la comorbilidad de los tratamientos, se han desarrollado técnicas quirúrgicas más precisas y menos invasivas, líneas de tratamiento quimioterápico que interrumpen puntos más concretos del ciclo celular y técnicas de radioterapia impensables hasta hace unos años.

Sin embargo nada está exento de potenciales complicaciones y/o efectos secundarios. Pese a los avances médicos y los alardes técnicos, los tejidos se ven sometidos a la noxa producida por la intervención terapéutica, lo que conlleva una serie de cambios histopatológicos ocasionalmente cronificados.

La localización anatómica de la vejiga la convierte en un órgano susceptible de verse afectado cuando estructuras adyacentes: próstata, recto y cuello uterino, son sometidas a tratamiento mediante radioterapia externa, ya que están en íntima relación con la misma.

La radioterapia externa (RTE) consiste en la inducción de lesiones tisulares mediante la aplicación de fotones. El mecanismo lesivo puede ser directo (interaccionando directamente con macromoléculas como el ácido desoxiribonucleico-ADN- y provocando alteraciones y roturas cromosómicas) o indirecto (desencadenando la radiólisis del agua del medio y generando así radicales libres y agentes oxidativos que inducen la respuesta celular¹). La muerte celular se obtiene por tanto, bien de forma directa por lisis mitocondrial, bien diferida por imposibilidad de división celular.

¹ Celada Alvarez,FJ. Incontinencia urinaria,cancer de próstata y radioterapia externa. Arch. Esp.Urol. 2009;62(10):819-825

Cuando la vejiga es expuesta a la radiación durante el tratamiento de tumores de estructuras pélvicas mediante RTE, acontecen una serie de cambios histopatológicos con traducción clínica. Estos cambios anatomopatológicos constituyen una entidad conocida como cistopatía rádica o cistitis actínica.

La cistopatía rádica puede acontecer desde unos meses tras la exposición a la radioterapia hasta años después. La incidencia de la cistopatía rádica es muy variable (20-80%) según las series consultadas, y su aparición a nivel anatomopatológico no siempre presenta traducción clínica. Esta variabilidad de las alteraciones morfológicas condiciona la amplia gradación de las manifestaciones clínicas. Estas manifestaciones varían desde sintomatología miccional irritativa predominando la urgencia, polaquiuria y disuria, hasta aparición de hematuria por lesión endotelial.

La hematuria puede variar desde microhematuria asintomática hasta macrohematuria anemizante con inestabilidad hemodinámica y/o necesidad de intervención terapéutica urgente.

Desde mediados del siglo XX se han propuesto varios tratamientos para el control de la cistopatía rádica sin haberse podido obtener en ninguno de ellos suficiente evidencia científica como para considerarse tratamiento de referencia. El uso de uno u otro depende en muchas ocasiones de la experiencia clínica del facultativo. El carácter recurrente de la enfermedad y en ocasiones su tórpida evolución dificulta el análisis crítico de los resultados.

Las instilaciones endovesicales con ácido hialurónico son una de las opciones de tratamiento para estos pacientes afectados de cistitis actínica. Su efectividad no ha sido evaluada aún de manera crítica en la literatura y tampoco su pauta de administración, número de dosis y duración del tratamiento ha sido definida.

2.REVISION Y ACTUALIZACION

BIBLIOGRAFICA

CONSIDERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS

Los cambios histopatológicos producidos tras la exposición vesical a las radiaciones ocurren en dos fases: aguda y crónica.

La fase aguda y subaguda tiene lugar desde la exposición inicial hasta los 3/6 meses posteriores al tratamiento. Descamación uroterial, atipias e infiltrados eosinofílicos, junto con vacuolas y mastocitos han sido descritos anatomopatológicamente a nivel de la lámina propia¹. Clínicamente se corresponde con síntomas irritativos como urgencia miccional, disuria y /o polaquiuria. Dado que la respuesta es fundamentalmente inflamatoria, la clínica es autolimitada.

La fase crónica comienza a los 6 meses de la radioterapia. El efecto de la radiación sobre la pared vesical se traduce en isquemia que condiciona cambios a nivel vascular y muscular. En los pequeños vasos la lesión del endotelio vascular ocasiona dilatación y formación de telangiectasias, trombosis y/o roturas de la pared. En los vasos de mayor tamaño acontece hiperplasia de la íntima, hialinización de la capa media y/o fibrosis de la adventicia. Estos cambios acaban provocando la oclusión del vaso y la consecuente hipoxia tisular, lo que induce la formación de neovasos de pared debilitada y frágil, que compromete la regeneración ante traumas futuros. A nivel estromal, la fibra muscular también es lesionada. La lesión muscular provoca sustitución de fibras musculares lisas por fibroblastos, ocasionando fibrosis y la consiguiente disminución de capacidad y compliance vesical.

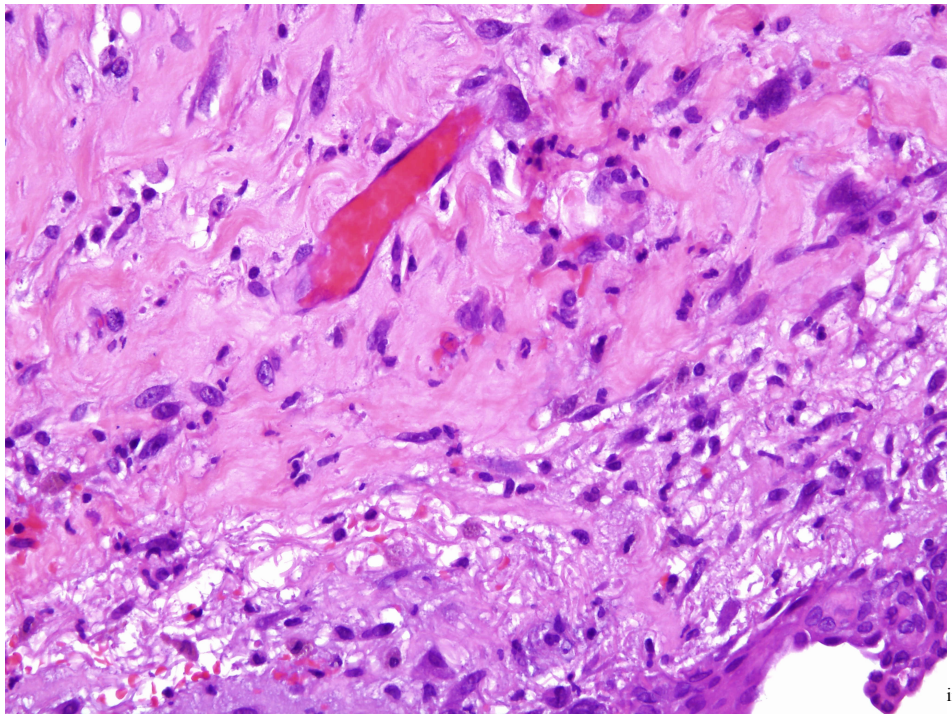


Foto1: muestra vesical donde puede apreciarse células estromales atípicas, con núcleos hipercromáticos, fibrosis con esclerosis y microhemorragia.

Ambas alteraciones aumentan la susceptibilidad vesical a ulceraciones de la mucosa y hemorragias, e incluso perforación vesical y fistulas^{ix}

El órgano diana (próstata, cervix uterino, recto), la dosis total de radioterapia administrada así como su fraccionamiento parecen influir y modificar la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria² asociada a la radioterapia. Las ventajas de la radioterapia conformacional en cuanto a las complicaciones agudas genitourinarias tras tratamiento de neoplasias de recto continua siendo controvertido³.

Las complicaciones clínicas post radioterapia se consideran agudas o tardías en función de su aparición antes o después, respectivamente, de los 120 días tras inicio de tratamiento según la RTOG. La cistitis rádica o actínica es por tanto una complicación tardía, ya que acontece como resultado los cambios anatomopatológicos descritos y característicos.

² Jeff M. Mischalski, MD. Long-Term toxicity following 3D conformal Radiation therapy for prostate cancer in RTOG 9406, a phase I/II dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 January;76(1) 14-22

³ Robson Ferrigno. Comparison of conformal and intensity modulated radiation therapy techniques for treatment of pelvic tumors. Analysis of acute toxicity. Radiat Oncol 2010;5:117

MANIFESTACIONES CLINICAS Y TRATAMIENTO

Como consecuencia de estos cambios anatomopatológicos aparecen manifestaciones clínicas que agruparemos en dos grupos fundamentales:

1. Causadas por alteraciones de la dinámica vesical
2. Causadas por fragilidad vascular: Hematuria

I. ALTERACIONES DE LA DINAMICA VESICAL

Las alteraciones urodinámicas ocurren según aparecen los cambios histopatológicos:

- .- Durante la fase aguda, dado que es producida por cambios inflamatorios, la clínica es variable y generalmente autolimitada.
- .- Durante la fase crónica, las alteraciones histológicas provocan cambios en la arquitectura tisular, con manifestaciones clínicas permanentes.

En la fase aguda se producen diversas alteraciones inflamatorias en la pared vesical: Hay un aumento del recambio de las células uroteliales con aparición de atipias celulares y descamación urotelial. Hay un aumento del número de mastocitos en las vejigas irradiadas así como degeneración focal de axones de fibras nerviosas amielínicas, lo que explicaría la alteración en la respuesta aferente al llenado vesicalⁱⁱⁱ. Además del daño urotelial, se produce una pérdida de la capa de polisacáridos y de las “tight junctions”; lo que aumenta la permeabilidad al medio hipertónico urinario. A nivel vascular, las células endoteliales se edematizan, lo que además de incrementar el riesgo de hematuria, genera una mayor sensibilidad del urotelio al llenado vesical.

Estos cambios explican la clínica irritativa inicial que presentan estos pacientes, que incluye urgencia, frecuencia, nicturia y disuria.

Su incidencia es muy variable (23 -80%). Dicha variabilidad se explica por la heterogeneidad de dosis de radioterapia administrada en las diferentes series publicadas y por la falta de consenso en la evaluación clínica: Se trata de síntomas subjetivos

normalmente bien tolerados por el paciente por lo que en ocasiones no son reportados por el clínico^{iv}.

La duración de la fase aguda es variable pero en general desaparece de forma espontánea varias semanas tras finalizar la radioterapia.

El tratamiento se orienta hacia el alivio sintomático. Se basa en antiinflamatorios orales y analgésicos. Es útil el uso de Fenazopiridina, analgésico administrado por vía oral pero con alta excreción urinaria que produce efecto analgésico local. El uso de anticolinérgicos está plenamente aceptado para mejorar la clínica de llenado por sus efectos antimuscarínicos. En cuanto a los tratamientos tópicos es posible usar instilaciones de ácido hialurónico y condroitín sulfato para reponer la capa de glucosaminoglicanos de la vejiga.

Los cambios crónicos aparecen a partir de los 6 meses postradioterapia hasta años después de la misma. El daño celular y vascular producido durante la radioterapia ocasiona un aumento de la inflamación y fibrosis de la pared del detrusor^v. La lesión del endotelio vascular ocasiona isquemia y fibrosis perivascular. La lesión del músculo liso vesical conlleva depósitos de colágeno e intercambio de las fibras musculares por fibroblastos. Dichas lesiones se traducen en aumento de la sensibilidad al llenado vesical y en una disminución de la compliance por fibrosis del detrusor.

La fibrosis del detrusor altera las propiedades viscoelásticas propias de la pared vesical. La viscoelasticidad se debe a la disposición de las fibras musculares lisas del detrusor, lo que le permite acomodar su tono al aumento del volumen vesical actuando de forma pasiva. Dicha propiedad se pierde con la fibrosis, creando una víscera estática que pierde la capacidad de acomodar la presión a los cambios de volumen que se generan con su llenado.

La alteración en la distensibilidad vesical acontece paralelamente a los cambios histopatológicos: en la fase aguda por la aparición de los cambios inflamatorios y en la fase crónica al aparecer la fibrosis.

La disminución de la capacidad vesical por la fibrosis se manifiesta clínicamente como aumento de la frecuencia miccional, nocturia e incontinencia de urgencia (sobre todo si

existe lesión esfinteriana). La incidencia varía entre 5 y un 12 % y el riesgo de aparición aumenta en relación directa con la dosis de radiación.

En los pacientes que presentan toxicidad crónica severa está indicado realizar un estudio urodinámico: aquellos pacientes que presenten incontinencia, sintomatología irritativa severa no asociada a infección ni malignización y en pacientes con obstrucción no anatómica (en los que sospechemos la aparición de estenosis postradioterapia). Las alteraciones funcionales son raras y generalmente leves. Ocasionalmente podemos encontrar alteraciones severas y permanentes por la pérdida de distensibilidad vesical. Estos pacientes presentarán hipoacomodación severa en la cartometría del llenado por aumento brusco de la presión del detrusor al llenado vesical. Algunos pacientes con vejigas hiperpresoras y esfínteres competentes pueden llegar a desarrollar alteración del tramo urinario superior.

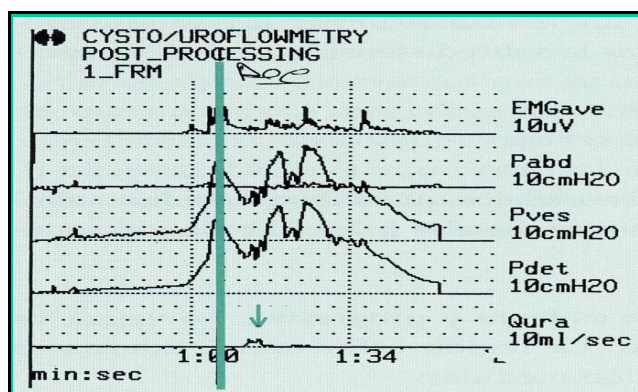


Fig 1: Hipoacomodación severa con vejiga de baja capacidad en paciente irradiado por adenocarcinoma próstata.

El manejo terapéutico de los pacientes con toxicidad crónica severa es difícil. El mejor tratamiento sería evitar dicha toxicidad. El empleo de anticolinérgicos puede mejorar la clínica en pacientes con toxicidad leve pero raramente responderán los pacientes con fibrosis severa. La disuria puede manejarse con fenazopiridina e instilaciones endovesicales (ac. Hialurónico y condroitín sulfato) siendo necesario incluso instilaciones con anestésicos locales y corticoides.

En pacientes con sintomatología severa y vejigas retráctiles la realización de ampliación vesical con intestino o cistectomía con derivación urinaria (conducto ileal) es la solución.

La incidencia de incontinencia de esfuerzo post radioterapia es baja (7%)^{vi}. El hecho de haber presentado toxicidad aguda y haber sido sometido a una resección transuretral prostática (RTUp) previa incrementa el riesgo de incontinencia^{vii}. Dicho riesgo llega hasta un 33 % y presentan incontinencia más severa en pacientes sometidos a RTUp tras la radioterapia^{viii}. El tratamiento de elección sigue siendo el esfínter urinario artificial, pese a que los pacientes sometidos a radioterapia tienen mayor tasa de complicaciones postquirúrgicas y peores resultados funcionales. A pesar de ello, los resultados son superiores a otras opciones de tratamiento.

2. ALTERACIONES CAUSADAS POR FRAGILIDAD VASCULAR: HEMATURIA

Los pacientes afectados de cistitis rádica pueden desarrollar desde microhematuria asintomática hasta macrohematuria con coágulos y retención urinaria subsecuente.

Durante la fase aguda, la descamación urotelial y el edema de las células endoteliales puede originar hematuria leve y/o microhematuria.

Recordemos que la lesión del endotelio vascular ocasiona dilatación y formación de telangiectasias, trombosis y/o roturas de la pared. En los vasos de mayor tamaño acontece hiperplasia de la íntima, hialinización de la capa media y/o fibrosis de la adventicia. Estos cambios acaban provocando la oclusión del vaso y la consecuente hipoxia tisular, lo que induce la formación de neovasos de pared debilitada y frágil, responsables de la macrohematuria.

La macrohematuria aparece en el 7,7% de los pacientes, y aunque es más frecuente entre los 6 meses y los 5 años tras el tratamiento x^{l5}, este intervalo puede ampliarse entre las 6 primeras semanas y hasta 14 años despu s^{ix}.

A pesar de poder establecer un diagnóstico de presunción por el contexto del paciente es necesario siempre descartar infección y/o neoformaciones vesicales.

La infección urinaria puede exacerbar la hematuria originada en la cistitis rádica.

La radioterapia por cáncer de ovario o cervix uterino incrementa el riesgo de cáncer vesical de 2 a 4 veces, y los varones sometidos a radioterapia por cáncer de próstata tienen un incremento del riesgo de cáncer vesical del 50%^x. Descartar neoformación vesical mediante uretrocistoscopia y/o citología urinaria es mandatorio ante episodios de hematuria macroscópica. La endoscopia aporta además una visión endoluminal con imágenes de neoformación vascular, telangiectasias y áreas eritematosas características.

No existe un tratamiento definitivo para la cistitis hemorrágica severa. Son diferentes las opciones de tratamiento que deben manejarse y múltiples las combinaciones disponibles^{xi}. A continuación se detallan las más extendidas comentando brevemente su forma de administración, su eficacia y sus posibles efectos secundarios.

TRATAMIENTOS INTRAVESICALES

AC. HIALURÓNICO ENDOVESICAL

ALUMINIO ENDOVESICAL

FORMOLIZACIÓN VESICAL

TRATAMIENTOS SISTEMICOS

ESTRÓGENOS CONJUGADOS

PENTOSAN POLISULFATO

ÁCIDO épsilon-AMINOCAPROICO ORAL

FACTOR VII A RECOMBINANTE

MEDIDAS FISICAS

CÁMARA HIPERBÁRICA

EMBOLIZACIÓN DE ARTERIAS ILÍACAS INTERNAS

DISTENSIÓN CON BALÓN HELMSTEIN

CISTECTOMÍA

TRATAMIENTOS INTRAVESICALES:

1. ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico (AH) administrado intravesicalmente repone temporalmente la capa deteriorada de glicosaminoglicanos de la superficie luminal de la pared vesical, estimula la reposición de tejido conjuntivo y posteriormente facilita la anidación y recomposición de las células epiteliales.

Su uso es ampliamente aceptado en la cistitis intersticial^{xii,xiii} y ha sido propuesto como cotratamiento preventivo en las infecciones urinarias de repetición y en la cistopatía rádica^{xiv}.

Existen escasas publicaciones específicas sobre el ácido hialurónico y el tratamiento de la cistopatía rádica. Las dosis administradas son las mismas que para la cistitis intersticial, donde los resultados si que han sido descritos en diferentes artículos.

Tras vaciar la vejiga, se instilan 40 mg de producto diluidos en 50 ml de suero fisiológico, debiendo el paciente retenerlo durante al menos 30 minutos. Las instilaciones se repiten 1 vez por semana durante el primer mes y posteriormente una vez al mes hasta lograr el control de los síntomas. Nada hay descrito sobre la duración idónea del tratamiento.

2. IRRIGACIÓN CON SALES DE ALUMINIO

El aluminio (bien como sulfato amónico de aluminio, hidróxido de aluminio o bien como sulfato de aluminio potásico) actúa mediante la acción astringente del precipitado proteico sobre la superficie celular y en los espacios intersticiales^{xv}. Su acción se traduce en la disminución de la permeabilidad capilar, contracción del espacio intercelular, vasoconstricción, endurecimiento del endotelio capilar y disminución del edema, inflamación y exudado^{xvi}.

Tras extraer los posibles coágulos vesicales se inicia la irrigación con 5 l de agua destilada donde se han disuelto 50 gr. de aluminio (1%), a una velocidad de 250-300 ml/h.

Es una técnica segura, efectiva y generalmente bien tolerada^{xvii}. Se han descrito efectos secundarios como dolor suprapúbico y espasmos durante las instilaciones ⁹ así como complicaciones derivadas de la toxicidad del aluminio y reacciones alérgicas a las sales del aluminio. La toxicidad del aluminio puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal y/o grandes superficies cruentas vesicales que actúan como absortivas; la aparición de letargia, confusión, ac.sis metabólica o elevación del nivel de aluminio plasmático obligan a la interrupción del tratamiento^{xviii}.

3. FORMOLIZACIÓN

La formolización intravesical fue descrita por Brown ^{xix} en 1969 como método de control de la hematuria secundaria al carcinoma vesical avanzado. A pesar de describirse tasas de éxito superiores al 80%, sus potenciales efectos secundarios y complicaciones han limitado su uso.

La toxicidad de la formolización depende directamente de la concentración de formol utilizado y en menor medida del tiempo de exposición^{xx}. Aspectos muy variables en las series publicadas.

La toxicidad es tanto local como sistémica por absorción y metabolización a ácido fórmico y formato. Incluye: disminución de la contractilidad vesical, incontinencia, obstrucción urétero-vesical, estenosis ureterales, necrosis tubular aguda, fistulas vésico-ileales y vésico-vaginales, disrupción vesical y miocardiopatías tóxicas entre otras¹¹.

Tras descartar la existencia de reflujo vesico-ureteral mediante cistografía de relleno (o bien utilizar catéteres Fogarty para evitar el reflujo) y vaciar la vejiga de coágulos, puede procederse según las siguientes recomendaciones ³⁵ : con el paciente bajo anestesia epidural o general deben protegerse las áreas genitales (piel y mucosas) con vaselina y/o tapar la vagina para evitar la abrasión por pérdidas del liquido de instilación. Se debe iniciar la formolización con concentraciones bajas (1-2%) e ir incrementándola si fuera necesario; la duración no debe exceder de 15 min. y la presión intravesical ha de ser inferior a 15 cm H₂O.

Por sus potenciales complicaciones debe usarse solo cuando otras medidas más conservadoras han fracasado.

TRATAMIENTOS SISTEMICOS

4. ESTRÓGENOS CONJUGADOS

El mecanismo de acción por el cual los estrógenos conjugados actúan en la cistitis hemorrágica no está bien definido. Se acepta el efecto modulador sobre la respuesta inmune celular y las citokinas, así como la estimulación de la actividad de células endoteliales^{xxi}. Su uso en el tratamiento de las cistitis hemorrágicas está representado en la literatura tanto por éxitos^{xxii,xxiii} como por fracasos^{xxiv}. Su relativo bajo coste, escasos efectos secundarios, facilidad de administración y el hecho de no comprometer opciones de tratamiento posterior obligan a considerarlo dentro de los tratamientos de primera línea.

La administración de estrógenos se ha asociado a hipercoagulabilidad^{xxv} y toxicidad hepática, por lo que determinaciones de enzimas hepáticas y bilirrubina sérica son necesarias previo al inicio del tratamiento.

La desaparición de la hematuria se describe entre apenas 8h postadministración y 7 días. El tratamiento se prolonga entre 5 y 16 semanas con dosis descendentes de estrógenos conjugados.

5. PENTOSAN POLISULFATO SÓDICO

Hasta un 5% del Pentosan Polisulfato Sódico (SPP) administrado por vía oral es excretado por la orina^{xxvi}. Aunque su mecanismo de acción exacto no es conocido, actúa reparando la capa de glicosaminoglicanos del urotelio y posee efecto antiinflamatorio^{xxvii}. Existen pocos estudios publicados sobre su uso, con series limitadas de pacientes pero con seguimiento a largo plazo que defienden la eficacia del tratamiento^{xxviii,xxix}. La escasez de efectos secundarios, la ausencia de interacciones con otros tratamientos y la relativa rapidez de los resultados (1-8 semanas)^{xxx} obligan a considerarlo como tratamiento de primera línea.

6. AC. Épsilon-AMINOCAPROICO

El uso del ac. Epsilon aminocaproico en el tratamiento y manejo de la hematuria de origen vesical ha sido descrito por diferentes autores con diferentes tasas de éxito. Su administración oral a dosis de 150mg/Kg./día durante 21 días fue descrita por Stefani et al^{xxxix} como una forma efectiva de manejar la hematuria en 9 pacientes sin apenas efectos secundarios. Su uso intravesical fue propugnado por Singh et al^{xxxix} como terapia segura y efectiva en 37 pacientes.

Es obligatorio descartar la presencia de discrasias sanguíneas previamente a la administración independientemente de la vía. Las series cortas y la falta de continuidad en su uso obligan a considerarlo con cierta cautela.

7. FACTOR VIIa RECOMBINANTE

El factor VIIa recombinante actúa promoviendo la formación de un coágulo de fibrina donde hay lesión vascular, forma un complejo con el factor tisular expuesto y actúa sobre las plaquetas activadas^{xxxix}. Su uso está aprobado en hemorragias incoercibles de pacientes con inhibidores frente a los factores VIII y IX, en la deficiencia de factor VII y en la tromboastenia de Glanzmann. Se ha descrito su eficacia en trombocitopenias y trombocitopatías, hemorragias asociadas a anticoagulación oral, traumatismos graves y hepatopatías^{xxxix}; así como en hemorragias graves de pacientes adultos sin coagulopatía congénita ni desarrollo de inhibidores^{xxxix}.

Hay pocos ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre la variedad de usos, siendo la mayoría de las publicaciones notas clínicas con escaso tamaño muestral. Scarpelini y Rizoli publicaron una revisión donde hacen referencia a su uso en las diferentes áreas quirúrgicas, señalando una disminución del sangrado peroperatorio durante la prostatectomía radical retropúbica tras administrar 20-40 ug/Kg. de rFVIIa^{xxxix}. Sin embargo, en los resultados del estudio referido, las pérdidas hemáticas del grupo control eran considerablemente más elevadas de lo aceptado para dicha cirugía.

Su uso con éxito en cistitis hemorrágica tras radioterapia ha sido publicado en el ámbito ginecológico^{xxxix} cuando todas las demás medidas habían fracasado.

El paciente candidato al tratamiento con rFVIIa debe cumplir los siguientes criterios hematológicos^{xxxviii} : Hematocrito superior al 24%; Fibrinógeno 50-100 mg/dl; Plaquetas > 50000 x 10⁹; pH >7.2; además su administración ha de ajustarse a unas pautas clínicas^{xxxix} de actuación.

La solicitud de factor VIIa recombinante para el tratamiento de cistitis rádica está enmarcada dentro de “medicación de uso compasivo”. La dosis recomendada es de 90 ug/Kg. pudiéndose administrar una segunda dosis a los 20 minutos si no se alcanza el éxito deseado. Mayor número de dosis no han demostrado eficacia.

MEDIDAS FISICAS

8. CAMARA HIPERBÁRICA.

La administración de oxígeno a altas presiones estimula la angi genesis en el tejido dañado por la irradiaci n^{xl}. Las sesiones tienen una duración media de 90 minutos, administrando oxígeno al 100% en cámaras a 2-2.5 atmósferas de presi n^{xli}. Se realiza 1 sesión diaria 5 días /semana. El número de sesiones es variable en las series publicadas, pero un mínimo de 15 con un máximo de 60 sería recomendable antes de plantear otras opciones terap uticas^{30, 31,32}. Los pacientes de las series descritas recibieron una media de 30 sesiones. El inicio del tratamiento dentro de los 3 meses posteriores a la aparición de la hematuria significa una mayor tasa de éxito del tratamiento disminuyendo el número de sesiones requeridas^{18, 19}. Los tratamientos previos endovesicales no modifican la tasa de éxito de la cámara hiperb rica¹⁹. El tratamiento resulta bien tolerado, habiéndose descrito como complicaciones barotraumas auditivos y visuales en algún paciente aislado.

9. EMBOLIZACIÓN ARTERIAL

La embolización terapéutica para controlar la hematuria de origen vesical ya fue descrita en 1974 por Hald y cols. ocluyendo la arteria iliaca interna^{xlii}.

La interrupción del aporte sanguíneo consigue tasas de éxito en torno al 90% según la literatura^{xliii}. El nivel de oclusión se ha ido perfeccionando desde la embolización inicial de la íliaca interna, la rama anterior de la íliaca interna, las arterias vesicales superiores e inferiores y alcanzando finalmente pequeños vasos que irrigan regiones específicas (superselectiva^{xliv}). Esta superselección ha permitido disminuir las complicaciones.

La complicación más común es el dolor glúteo (claudicación glútea) que acontece al embolizar la íliaca interna y accidentalmente la glútea superior. Se han descrito también necrosis de miembros inferiores por migración del material de oclusión, necrosis de la pared vesical, y raramente paraplejía de extremidades inferiores atribuida a embolización de arterias espinales con el subsecuente compromiso medular^{xlv}.

Las ventajas radican en la posibilidad de realizarse bajo anestesia local así como el hecho de no comprometer tratamientos posteriores.

10. DISTENSION CON BALON DE HELMSTEIN

En 1966 Helmstein utilizó con éxito la terapia de presión hidrostática en el tratamiento del tumor vesical, induciendo necrosis tisular por compresión en 27 de los 35 pacientes descritos^{xlvi}. Posteriormente propuso este mismo método para el control de la hematuria.

Las series publicadas sobre esta terapia son en su mayoría anteriores a 1980. En conjunto la describen como una técnica útil, simple, de pocos efectos secundarios pero con un efecto temporal.

La técnica consiste en acoplar un balón diseñado específicamente (puede utilizarse un globo o un preservativo) al extremo seccionado de una sonda Foley del N° 18. Bajo anestesia epidural (con el fin de obtener atonía vesical) se introduce transuretralmente en el interior vesical. El globo es hinchado con suero salino hasta obtener presiones entre 10 y 25 cm. H₂O por encima de la presión diastólica¹⁸. La presión ha de mantenerse durante 6 horas.

Aunque en un principio Helmstein recomendó la posterior administración de manitol para vencer el edema de meatos originados tras la compresión, esta práctica no ha

demostrado ventajas añadidas en otras series publicadas^{xlvi}. El efecto hemostático se prolonga durante una media de 6 meses^{xlvi}.

La complicación descrita más frecuentemente es la ruptura vesical, detectable por una variación súbita de la presión intravesical durante el procedimiento, manejada en la práctica totalidad de los casos de forma conservadora con cateterización uretral.

11.CISTECTOMIA

La cirugía debe considerarse sólo ante el fracaso de las opciones previamente descritas. La disección anatómica podría verse dificultada en función de la radiación recibida y el tiempo transcurrido. El tipo de derivación urinaria debe adecuarse a las características particulares de cada paciente, su grado de autonomía, patología de base y pronóstico de enfermedad. La ligadura de las arterias hipogástricas constituía históricamente otra opción más cuando la embolización no era posible.

3. HIPOTESIS

La cistopatía rádica o cistitis actínica se define como el conjunto de alteraciones anatomopatológicas que acontecen a nivel vesical como consecuencia de la exposición a radiaciones ionizantes.

No existe hasta la fecha un tratamiento definitivo para estos pacientes, habiéndose propuesto múltiples opciones de tratamiento con mayor o menor éxito. Así mismo, tampoco se ha definido un tratamiento de elección, iniciándose uno u otro según criterio facultativo en el momento de hacer frente a dicha patología.

Una de las opciones de tratamiento disponibles consiste en instilaciones periódicas de ac. hialurónico endovesicales.

La superficie luminal de las vejigas afectas de cistitis rádica presenta defectos en la cobertura de glicosaminoglicanos; dichos defectos facilitan la lesión de la pared así como retrasan su adecuada cicatrización. La administración de productos como el ácido hialurónico pretende reponer temporalmente dicha capa de glicosaminoglicanos permitiendo la reposición del tejido conjuntivo y facilitando la posterior anidación y recomposición de las células epiteliales.

La instilación de ácido hialurónico interrumpe el proceso lesivo permitiendo la reparación tisular. Su efecto debería manifestarse mediante una atenuación de la clínica miccional irritativa y/o desaparición de la hematuria asociada a las áreas ulceradas.

No existe una pauta de administración definida en cuanto al número necesario de instilaciones ni la duración de los tratamientos.

Pese a un extendido uso clínico, no existe en la literatura suficiente evidencia científica que respalde este tipo de tratamientos.

4. OBJETIVO DEL TRABAJO

Los objetivos que pretendemos demostrar son:

1. Evaluar la eficacia de las instilaciones endovesicales de ácido hialurónico en el tratamiento y control de la hematuria asociada a cistitis rádica.
2. Establecer o definir una pauta de administración, evitando con ello la prolongación innecesaria de tratamientos.

5. MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que se evalúan los pacientes sometidos a instilaciones endovesicales con ac. hialurónico desde enero 2005 hasta junio del 2008.

Los pacientes proceden del Servicio de Urología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Se trata de un total de 20 pacientes sometidos a instilaciones de ácido hialurónico según el registro de actividad del gabinete de urología. El acotamiento de la inclusión de pacientes garantiza un seguimiento de evolución de al menos 12 meses en todos ellos.

Criterios de inclusión:

1. Antecedente de tratamiento radioterápico por enfermedad oncológica pélvica: neoplasia de cervix uterino, próstata, vejiga o recto.
2. Remisión completa de la enfermedad oncológica.
3. Presencia de hematuria macroscópica.

Criterios de exclusión:

1. Tumor urotelial concomitante.
2. Hematuria macroscópica anemizante y/o inestabilidad hemodinámica.

Durante la visita inicial, tras la confirmación de los criterios de inclusión y una completa anamnesis y ante la aparición de hematuria, todos los pacientes fueron sometidos a exploración endoscópica bajo anestesia, descartándose la presencia de tumor vesical concomitante y confirmándose el diagnóstico anatomopatológico previa toma de biopsias vesicales. Durante el seguimiento se recogieron citologías urinarias al menos anualmente.

Las instilaciones se realizan en el gabinete de urología, espacio físico del hospital acondicionado para la realización de procedimientos urológicos tales como cistoscopias y tratamientos endovesicales y supervisado por enfermería especializada.

Tras vaciar la vejiga, se instilan 40 mg de producto diluidos en 50 ml de suero fisiológico, debiendo el paciente retenerlo durante al menos 30 minutos. Las instilaciones se repiten 1 vez por semana durante 6 semanas y posteriormente 1 vez al mes hasta el control de los síntomas.

Los pacientes se valoran en consulta tras las 6 primeras instilaciones para evaluar respuesta y después a los 3, 6 y 12 meses para valorar evolución. Cuando no se objetiva respuesta se inician otros tratamientos en función de la severidad de la hematuria y según criterio del facultativo responsable.

Los pacientes son evaluados tras las 6 primeras instilaciones de ácido hialurónico para valorar respuesta siempre y cuando la hematuria macroscópica no haya obligado a una interrupción previa del tratamiento e instauración de terapias alternativas. Los siguientes controles se efectúan a los 3, 6 y 12 meses.

La persistencia o desaparición de la hematuria macroscópica constituye el signo guía de efectividad del tratamiento.

Se propone el tratamiento mediante cámara hiperbárica en aquellos casos en los que la respuesta a las instilaciones con ácido hialurónico no se considera suficiente.

No existe en la literatura escala de gradación definida para lo que proponemos evaluar; por ello y al tratarse de una enfermedad crónica, con manifestación clínica recurrente, se propone un esquema de gradación de la efectividad del tratamiento en base al control clínico de la hematuria, el tiempo libre de manifestación y la necesidad de medidas más agresivas para el control de los síntomas.

GRADO DE RESPUESTA	EFFECTIVIDAD	DEFINICION
NO RESPUESTA	0	Persistencia de hematuria
RESPUESTA INCOMPLETA	1	Sin hematuria con tratamientos adicionales a los 6 meses.
RESPUESTA PARCIAL	2	Sin hematuria hasta 6 meses sin tratamientos adicionales
RESPUESTA TEMPORAL	3	Sin hematuria entre 6-12 meses sin tratamientos adicionales
RESPUESTA COMPLETA	4	Sin hematuria al menos 12 meses sin tratamientos adicionales

La recogida de datos se realiza en base a lo reflejado en la historia clínica.

La evolución clínica de los pacientes, la desaparición o persistencia de hematuria así como la necesidad de otros tratamientos quedan recogidas en las historias clínicas de los pacientes y evaluadas en cada una de las visitas de control (6 semanas, 3, 6 y 12 meses).

El fracaso del tratamiento se define como la persistencia de hematuria macroscópica, anemizante y/o que obliguen a la realización de cateterismos e instrumentaciones urológicas. La hematuria microscópica persistente no se considera criterio de fracaso de tratamiento.

6. RESULTADOS

En la siguiente tabla se exponen los datos de los pacientes; se recoge el sexo (Hombre/Mujer); tipo neoplasia pélvica irradiada(LP:Lecho Prostatico; P:Próstata; C : Cervix; V: Vejiga); dosis recibida (en Gy), tiempo de aparición de hematuria tras finalizar radioterapia (en meses), número de instilaciones recibidas, resolución inicial de la hematuria, aparición o no de recidiva así como su tiempo de aparición, aplicación de otros tratamientos y valoración de la efectividad de las instilaciones según la gradación antes referida.

De un total de 20 pacientes, 18 corresponden a varones y 2 mujeres. Las mujeres fueron sometidas a radioterapia pélvica por carcinoma de cervix recibiendo un total de 50 Gy. De los varones, 8 fueron sometidos a radioterapia pélvica sobre lecho prostático por persistencia de enfermedad oncológica (márgenes de resección prostática positivos con recidiva bioquímica tras realización de prostatectomía radical) recibiendo dosis de 70 Gy ; 1 por tumor vesical infiltrante sin especificar dosis recibida y 9 fueron tratados de inicio de su adenocarcinoma de próstata mediante radioterapia recibiendo dosis de 76 Gy.

No se observa una mayor incidencia de hematuria asociada a cistopatía rádica en función de que la radioterapia haya sido realizada sobre próstata o lecho prostático. Las dosis de radiación recibidas responden a lo estandarizado para dichos tratamientos, sin ser la cistitis rádica un proceso dosis dependiente según lo descrito en la literatura médica.

Pa c.	Sexo	Orgn.	Dosis	Tpo.	Nº S.	Res .	Rec.	T. Rec.	Ot. ttos	Seguimi- ento.	Efect
1	H	LP	70	36	12	Si	No	0	No	36	4
2	H	P	76	38	7	Si	Si	24	No	24	4
3	M	C	50	48	13	Si	Si	20	Si	20	1
4	H	P	76	12	9	No	No Valorable	5	Si	16	0
5	H	LP	70	5	15	No	No Valorable		Si	15	0
6	H	P	76	20	8	Si	Si	6	No	12	2
7	H	P	76	20	23	Si	No	-	No	15	4
8	H	LP	70	24	20	Si	Si	2	Si	15	1
9	H	LP	70	36	17	Si	No	-	No	24	4
10	H	P	76	13	27	Si	Si	5	Si	18	1
11	H	LP	70	48	8	Si	No	-	No	36	4
12	H	LP	70	96	1	No	-	-	Si	15	0
13	H	LP	70	36	16	Si	No	-	No	18	4
14	H	LP	70	36	13	Si	Si	13	No	19	4
15	M	C	50	24	9	No	-	-	Si	16	0
16	H	P	76	20	20	Si	No	-	No	21	4
17	H	P	76	36	10	No	-	-	Si	15	0
18	H	P	76	17	6	Si	No Valorable.	8	No	16	3
19	H	V	Nc	24	14	No	-	-	Si	15	0
20	H	P	76	24	9	Si	No	-	No	12	4

El paciente Nº 2 presento resolución completa del primer episodio de hematuria con las instilaciones de ac. hialurónico. La reaparición de la hematuria a los 24 meses del primer episodio no respondió a las instilaciones requiriendo tratamiento complementario con cámara hiperbárica. La efectividad de 4 responde al primer tratamiento instaurado.

Los pacientes nº 4, 5 y 18 fueron diagnosticados de tumor vesical durante el seguimiento, siendo evaluados en el apartado recurrencia como no valorables (N.V.)

ante la existencia de tumor urotelial. En el paciente nº 5 el tumor vesical afectaba la capa muscular requiriendo cistectomía posterior.

El paciente nº 17 requirió finalmente de cistectomía para el control de la hematuria.

El paciente nº 18 presentó resolución de la hematuria durante 6 meses tras finalizar instilaciones, detectándose entonces un tumor vesical al reaparecer hematuria macroscópica con coágulos.

La mediana de aparición de la hematuria tras el tratamiento radioterápico es de 24 meses (5 meses -96 meses).

Considerando únicamente aquellos pacientes en los que se observó respuesta positiva a las instilaciones (efectividad \geq 1), la media de tratamientos administrados fue de 14 instilaciones (6-27).

Inicialmente se aprecia respuesta en 14 de los 20 pacientes a los que se sometió a instilaciones. Esta respuesta inicial se puede subdividir en: Respuesta completa (resolución de la hematuria durante al menos 12 meses sin necesidad de tratamientos complementarios): 8 pacientes; Respuesta parcial /temporal (sin hematuria hasta 12 meses sin necesidad de tratamientos adicionales) 3 pacientes;

En otros 3 pacientes (Nº 3, 8 y 10) pese a apreciarse una respuesta inicial, la reaparición de hematuria (tiempo recidiva 2-20 meses) obliga a administrar tratamientos adicionales (HBO), no pudiendo evaluar la efectividad individual del ac. hialurónico.

Se presenta recurrencia de la enfermedad actínica en 5 pacientes que previamente habían mostrado una respuesta positiva a la instilación con ácido hialurónico (efectividad \geq 1). El tiempo de recurrencia medio fue de 11,5 meses (2- 24). La tasa de recurrencia global no se calcula sobre la totalidad de pacientes sino sobre aquellos que habían presentado remisión al menos parcial de la hematuria, 14 pacientes, lo que equivale a un 35.71%.

En aquellos 6 pacientes en los que no se consiguió resolución de la hematuria de inicio fue necesaria revisión endoscópica con electrocoagulación (6), embolización (3) y cistectomía de salvataje (1).

No hay complicaciones mayores descritas durante la administración del tratamiento. Como complicaciones menores se recogen 2 infecciones urinarias resueltas tras tratamiento antibiótico con ciprofloxacino.

7.DISCUSION

La cistitis actínica se manifiesta principalmente entre 24 y 36 meses posteriores al tratamiento radioterápico. Se aprecia una gran amplitud del intervalo, no pudiendo con los datos disponibles establecer un tiempo de seguimiento máximo a partir del cual considerarse exento de riesgo de afectación vesical.

El órgano diana y la dosis de radiación recibida no parecen influir en la aparición de cistopatía rádica ni en la hematuria asociada.

El tratamiento mediante instilaciones endovesicales de ácido hialurónico no presenta complicaciones mayores y no han sido descritas contraindicaciones absolutas a su administración. Se considera una adecuada aproximación terapéutica al manejo de estos pacientes, ya que su uso tampoco compromete la posibilidad de otros tratamientos en un futuro inmediato.

Al margen de su uso en el tratamiento de la clínica asociada a la alteración de la dinámica vesical, nuestro objetivo ha sido evaluar su eficacia en el control de la hematuria asociada a la cistopatía rádica.

La gradación de efectividad propuesta responde a la necesidad de cuantificar el resultado de un tratamiento sobre una manifestación clínica con particularidades tales como la recurrencia y la amplitud de su intensidad. Dado que la media de recurrencia se sucede a los 11 meses de finalizado el tratamiento, se ha considerado 12 meses como un tiempo prudencial para considerar efectivo el tratamiento. Tal y como se definió en el apartado de material y métodos, se ha considerado fracaso del tratamiento a la presencia de hematuria en rangos macroscópicos, anemizantes y/o que obliguen a la realización de cateterismos e instrumentaciones urológicas. La hematuria microscópica persistente no se considera criterio de fracaso de tratamiento.

Con todo lo anteriormente expuesto, la tasa de efectividad mayor o igual a 2 (No necesidad de tratamientos adicionales para el control inicial de la hematuria) resultó del 55% para la muestra descrita. En aquellos pacientes que requirieron otros tratamientos para el control de la hematuria, el antecedente de administración de ac. hialurónico endovesical no parece modificar los resultados finales.

El número medio de instilaciones en aquellos pacientes con efectividad $>$ o igual a 2 fue de 12.6 instilaciones, con una mediana de 12. En un análisis por subgrupos en función de la efectividad, las medias resultantes fueron de 8, 6 y 13.8 para efectividades de 2, 3 y 4 respectivamente.

Aunque no puede establecerse un número mínimo de sesiones a recibir, ya que el resultado no es éxito/fracaso y una disminución del número de episodios de hematuria ha de considerarse, parece adecuado cumplimentar al menos 6 instilaciones, sin que esto deba retrasar el inicio de tratamientos complementarios si el paciente lo requiere. En ningún caso debe demorarse el inicio de otro tratamiento por finalizar un número mínimo de instilaciones con ac. hialurónico. Su administración no compromete el éxito de otras terapias en uso, por lo que la repercusión hemodinámica, el estado general del paciente y el sentido común del médico han de ser las auténticas guías del tratamiento.

La administración de un ciclo inicial de inducción con una instilación semanal durante 6 semanas puede seguirse de aplicaciones mensuales si se ha apreciado respuesta. Otras 6 instilaciones a ritmo mensual deben considerarse como terapia de mantenimiento para consolidar la respuesta y favorecer la reparación tisular.

No existe evidencia de que un número mayor de instilaciones mejore el control de la hematuria o disminuyan la probabilidad futura de recurrencia.

Dado que hasta en un 33% de los pacientes con cistopatía rádica habrá recurrencia de la hematuria, tras excluir otras causas (tumor urotelial), el ciclo de tratamiento con ac. hialurónico puede reiniciarse, con idéntica dosis (40mg por sesión) y siguiendo la misma pauta de tratamiento propuesto.

En estos casos, único en nuestra serie – paciente n  14 _ y escasos en la literatura médica, la evolución de la enfermedad es independiente de comportamientos anteriores, y el éxito de tratamientos previos no predispone o condiciona el de tratamientos futuros.

Dado que las características anatomopatológicas propias de la enfermedad condicionan un carácter recurrente de sus manifestaciones (y en concreto de la hematuria), no

pudiendo establecerse ningún periodo de seguimiento cerrado, los resultados han de ser considerados con cautela.

Se observa algún grado de respuesta inicial en el 70% de los pacientes, porcentaje que disminuye al 55% cuando excluimos aquellos que requieren otros tratamientos; no se ha podido evaluar si existe algún tipo de efecto aditivo del ac. hialurónico respecto a otros tratamientos.

Dado que su uso consigue el control de la hematuria durante 6 meses en algo más de la mitad de la muestra, que no se han descrito complicaciones mayores derivadas de su administración y que su uso previo no condiciona el resultado de otros tratamientos, podemos concluir que el ac. hialurónico es un tratamiento aceptable de inicio para aquellos pacientes con hematurias leves / moderadas atribuidas a cistitis actínicas.

Una pauta de instilaciones consistente en 1 instilación por semana durante 6 semanas seguida de 1 instilación mensual durante 6 meses es suficiente para evaluar la eficacia, no pudiendo demostrar que pautas más largas se asocien a mejores resultados.

No obstante, el limitado tamaño muestral, la ausencia de grupo control así como el carácter retrospectivo del estudio obligan a considerar con cautela los resultados obtenidos.

8. BIBLIOGRAFIA

- i Pavlidakey P, MacLennan G. Radiation Cystitis. Journal of Urology, 2009;Vol 182:1172-73.
- ii
- iii Vale JA, Bowsher WG, Liun K, Tomlinson A et al . Postirradiation bladder dysfunction – Development of a rat model. Urol Research vol 21, 6: 383-388. Dec 1993
- iv LB Marks, PR Carroll, TC Dugan, et al .The response of the urinary bladder, urethra and ureter to radiation and chemotherapy Int J Radiation Oncology Biol Phys vol 31 (5)1257-1280, 1995
- v [Soler R](#), [Vianello A](#), [Füllhase C](#), [Wang Z](#), [Atala A](#), [Soker S](#), [Yoo JJ](#), [Koudywilliam J](#) Vascular therapy for radiation cystitis. [Neurourol Urodyn](#). 2010 Oct 29. [Epub ahead of print]
- vi N Green, D Treible, H Wallack. Prostate cancer: Post irradiation incontinence. J Urol vol 144: 307-309, 1990
- vii S Mendez Rubio, D Jiménez Sallinas, M Virseda Chamorro et al. Valoración urodinámica en el cancer de próstata con incontinencia Arch Esp Urol 2009 vol 62 (10) 793-808
- viii [Stephenson AJ](#), [Eastham JA](#) Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. [J Clin Oncol](#). 2005 Nov 10;23(32):8198-203.
- ix Crew JP, Jephcott CR and Reynard JM: Radiation induced haemorrhagic cystitis. Eur Urol 2001;40:111.
- x Chan TY and Epstein JI: Radiation or chemotherapy cystitis with “pseudocarcinomatous” features. Am J Surg Pathol 2004;28:909.
- xi Denton AS, Clarke NW, Maher EJ. Intervenciones no quirúrgicas para la cistitis tardía por radiación en pacientes que han recibido radioterapia radical de pelvis(Revision Cochrane tarducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus,2008 Numero 2. Oxford:Update Software Ltd. Disponible en: [http:// www.update-software.com](http://www.update-software.com).([Traducida](#) de The Cochrane Library,2008 Issue 2.Chichester,UK:John Wiley & Sons,Ltd.).
- xii Kallestrup EB,et al. Treatment of interstitial cistitis with Cystistat: a hialuronic acid product. Scan Journal of Urology,2005;39:143-7
- xiii Nordling J,Jorgensen S, Kallestrup E; Cystistat for the treatment of interstitial cistitis:a 3-year follow-up study. Urology 2001; 57(6 Suppl 1):123
- xiv No authors listed. Preventing radiation induced cistitis with hyaluronic acid. J Support Oncol 2003;1:215-20.
- xv Ostroff EB,Chenault OW Jr. Alum irrigation for the control of massive bladder hemorrhage. J.Urol 1982;128:929-30.
- xvi Arrizabalaga M,Extramiana J,Parra JL et als. Treatment of massive haematuria with aluminous salts. Br J Urol 1987;60:223-6
- xvii Goswami AK,Mahajan RK,Nath R et als. How safe is 1% alum irrigation in controlling intractable vesical hemorrhage?. J Urol 1993;149:264-7.
- xviii Choong M, Walkden R, Kirby. The management of intractable haematuria. BJU 2000;86:951-59
- xix Brown RB. A method of management of inoperable carcinoma of the bladder. Med J Aust 1969;1:23.
- xx Godec CJ,Gleich P. Intractable hematuria and formalin. J Urol 1983;130:688-91.

- xxi Deshpande R,Khalili H,Pergolizzi RG et al. Estradiol downregulates LPS-induced cytokine production and NFkB activation in murine macrophages. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:46-54.
- xxii Miller J,Burfield GD,Moretti KL. Oral conjugated estrogen therapy for treatment of hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1994;151:1348-50.
- xxiii Rodriguez Luna JM, Teruel JL, Vallejo J et als. Control of massive hematuria in idiopathic hemorrhagic cystitis after administration of conjugated estrogen. *J Urol* 1992;148:1524-5.
- xxiv Vance BJ. Hemorrhagic cystitis:failure of estrogen treatment. *Urology* 1990;36:561.
- xxv Daly E,Vessey MP,Hawkins MM et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-980.
- xxvi Parsons CL,Mulholland SG,Anwar H. Antibacterial activity bladder surface mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycans. *Infect Immun* 1979;24: 552-7.
- xxvii Chiang G, PATRA P, Letorneau R et al. Pentosan polysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels:an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *J Urol* 2000;164:2119-25.
- xxviii Hampson SJ, Woodhouse CR. Sodium pentosan polysulphate in the Management of haemorrhagic cistitis:Experience with 14 patients. *Eur Urol* 1994;25:40-2.
- xxix Parson CL. Successful Management of radiation cistitis with sodium pentosan polysulfate. *J Urol* 1986; 136:813-4.
- xxx Sandhu S,Goldstraw M, Woodhouse C. The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate.*BJU* 2004, 94:845-47.
- xxxi Stefani M,English HA,Taylor AE. Safe and effective,prolonged administration of epsilon aminocaproic acid in bleeding from the urinary tract. *J Urol* 1990;143:559-61.
- xxxii Singh I,Laungani GB. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. *Urology* 1992;40:227-9
- xxxiii Hedner U. Novoseven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11 Suppl 1:107-11
- xxxiv Goodnough LT. Utilization of recombinant factor VIIa(rFVIIa) in no-approved settings. *Haematology(ASH Education program Book)*. 2004;1:466-70.
- xxxv Lecumberri R, Paramo J, Hidalgo F,et als. “Reducción de las necesidades transfusionales en hemorragias adquiridas graves mediante factor VII activo recombinante”. *Med Clin*.2005;125:252-3
- xxxvi Scarpelini S;Rizoli S. “ ecombinant factor VIIa and the surgical patient”. *Current Opinion in Critical Care* 2006, 12: 351-356.
- xxxvii Geisler JP,Linnemeier GC,Manahan KJ; “Recombinant factor VIIa to treta late radiation-induced hemorrhagic cistitis:a case report.”. *J Reprod Med*. 2008 ;53:360-2
- xxxviii Vicent J.L; Rossaint R; Riou B; “Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding-a European perspectiva”. *Critical Care* 2006,10:R 120 (doi:10.1186/cc5026)
- xxxix Martinowitz,U. “Guidelines for the use of recombinant activated factor VII(frFVIIa) in controlled bleeding: a report by the Israelí Multidisciplinary rFVIIa Task Force.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, 3:640-648.
- xl Mathews R; Rajan N; Josefson L; et als. “Hiperbaric Oxygen Therapy for irradiation induced hemorrhagic cystitis”. *Journal of Urology* 1999;Vol 161, 435-437.
- xli Chong KT, Kampson NB, Corman JM. “Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis.” *Urology* 2005; 65:649-53.
- xliv Hald T,Mygind T.Control of life-threatening vesical hemorrhage by unilateral hypogastric artery muscle embolization. *J Urol* 1974;112:60-3.
- xliv McIvor J,Williams G,Southcott RD. Control of severe vesical haemorrhage by therapeutic embolisation. *Clin Radiol*. 1982;33:561-67.
- xliv De Bernardinis E, Vicini P,Salvatori F et als. Superselective embolization of bladder arteries in the treatment of intractable bladder haemorrhage. *Int J Urol*.2005;12:503-5.

- ^{xlv} Palma Ceppi C, Reyes Osorio D, Palma Ceppi R, et al. Experience in superselective embolization of bladder arteries in the treatment of intractable haematuria. *Actas Urol Esp*, 2008; 32:542-45.
- ^{xlvi} Helmstein K. Treatment of bladder carcinoma by a hydrostatic pressure technique. *Br J Urol* 1972;44: 434-50
- ^{xlvi} Iversen Hansen, Djurhuus J, Nestrom B. Hydrostatic pressure treatment for carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:209-13.
- ^{xlvi} England HR, Rigby C, Shepherd BGF. Evaluation of Helmstein's distension method for carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1973;45:593-9.
48. Martínez Rodríguez, R; Areal Calama, J; Buisan Rueda, O; et al. "Guía práctica para el manejo y tratamiento ante la cistitis rádica" *Actas Urol Esp*. 2010; 34(7):603-609