



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MEDICOS Y EQUIPOS
BIOMEDICOS**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N°03- SDEDMYEB- DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL HIALURONATO SÓDICO EN
PACIENTES ADULTOS CON CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE
VEJIGA DOLOROSA REFRACTARIO A TRATAMIENTO DE PRIMERA
LÍNEA (TERAPIA NO FARMACOLÓGICA)**

Junio, 2019

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI-ESSALUD.
2. Gloria Elizabeth Gutierrez Núñez - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI-ESSALUD
4. Laura Larrea Mantilla – Equipo Técnico Evaluador. Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD
5. José Arias Delgado – Jefe del Servicio de Urología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD
6. Augusto Postigo A.- Médico Asistente del Servicio de Urología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



CONFLICTO DE INTERÉS:

Los responsables del presente informe declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los instrumentos evaluados.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud-EsSalud



CITACIÓN:

IETSI – EsSalud. Eficacia y Seguridad del Hialuronato Sódico en Pacientes Adultos con Cistitis Intersticial/Síndrome de Vejiga Dolorosa Refractario a Tratamiento de Primera Línea. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 03 – SDEDMYEB – DETS – IETSI - 2019. Lima, Perú.

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI-ESSALUD.
2. Gloria Elizabeth Gutierrez Núñez - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI-ESSALUD
4. Laura Larrea Mantilla – Equipo Técnico Evaluador. Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD

MÉDICO REVISOR:

5. José Arias Delgado – Jefe del Servicio de Urología. Red Asistencial Almenara – ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS:

Los responsables del presente informe declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los instrumentos evaluados.



FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN:

IETSI – EsSalud. Eficacia y Seguridad del Hialuronato Sódico en Pacientes Adultos con Cistitis Intersticial/Síndrome de Vejiga Dolorosa Refractario a Tratamiento de Primera Línea. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 03 – SDEDMYEB – DETS – IETSI - 2019. Lima, Perú.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration (EEUU)
GPC	Guías de Práctica Clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
PICO	Población, Intervención, Comparador, Outcome (desenlace)



ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
	A. ANTECEDENTES	9
	B. ASPECTOS GENERALES.....	10
	C. SOBRE LA TECNOLOGIA DE INTERES.....	12
	1.Principio activo o mecanismo de acción.....	12
	2.Clasificación de riesgo e indicaciones de uso	13
	3.Reportes de seguridad	13
	4.Costos	13
III.	METODOLOGIA.....	14
	A. Diseño de estudio.....	14
	B. Criterios de elegibilidad	14
	C. Criterios de exclusión.....	14
	D. Búsqueda.....	14
IV.	RESULTADOS	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	16
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
	1. Guías de Práctica Clínica.....	20
	2. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria.....	24
	3. Ensayos Clínicos Aleatorizados.....	27
V.	DISCUSIÓN	31
VI.	CONCLUSIONES.....	35
VII.	RECOMENDACIONES.....	38
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
IX.	ANEXO 1.....	43
X.	ANEXO 2.....	44



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa es una enfermedad crónica debilitante caracterizada por dolor vesical o pélvico y síntomas urinarios en ausencia de infección del tracto urinario. Actualmente no existe una terapia estándar para el manejo de esta condición debido a la falta de consenso con respecto a su etiología. Así, existen diversas alternativas terapéuticas orientadas a controlar los síntomas de esta enfermedad, sin embargo, no existe aún alguna terapia que haya mostrado beneficios clínicos, significativos y duraderos.
- A la fecha, existe un consenso general acerca del uso escalonado de algunas tecnologías e intervenciones terapéuticas que pudieran ayudar al manejo de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. De esta manera se tienen seis líneas de tratamiento, empezando por el manejo con terapias no farmacológicas, siguiendo con la administración de agentes farmacológicos vía oral, subsecuentemente la administración de terapias intravesicales y finalmente las últimas líneas de tratamiento que consisten en intervenciones de último recurso con escasa evidencia.
- Actualmente en EsSalud, se viene manejando a los pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa con terapia de primera línea no farmacológica (i.e. modificación dietética, entrenamiento vesical, manejo del estrés, etc). Respecto a la terapia de segunda línea, de acuerdo con las guías clínicas actuales, existen en la institución algunos agentes farmacológicos vía oral que pertenecen a esta categoría, no obstante, su registro sanitario no consigna dentro de las indicaciones de uso el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa (fuera de etiqueta), por lo cual, bajo la normativa legal vigente, estos medicamentos no podrían ser utilizados dentro del EsSalud para tratar esta condición.
- En ese sentido, se tiene un vacío terapéutico en EsSalud para el manejo de los pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa que no han presentado mejoría de sus síntomas con el tratamiento de primera línea (terapia no-farmacológica). Por este motivo, los médicos especialistas en urología del HNGAI han solicitado al IETSI la evaluación del hialuronato sódico intravesical como alternativa terapéutica para este grupo de pacientes.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue analizar la mejor evidencia disponible a la fecha respecto a la eficacia y seguridad del uso de hialuronato sódico para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa en comparación con placebo.
- Después de realizar una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemático de la evidencia, se han incluido tres guías de práctica clínica (GPC), dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que respondieron a la pregunta PICO.



- Una de las GPC (American Urological Association) no menciona entre sus recomendaciones al hialuronato sódico debido a que esta tecnología no tiene aprobación por la FDA para su comercialización en los Estados Unidos. Las otras dos GPC (Canadian Urological Association y European Association of Urology) recomiendan de manera débil considerar el hialuronato sódico intravesical como alternativa terapéutica solo cuando otras estrategias menos invasivas no han podido producir una mejora en los síntomas. La evidencia detrás de estas recomendaciones consta de meta-análisis de estudios observacionales no comparativos y estudios observacionales de pequeños tamaños de muestra y naturaleza no comparativa. Cabe señalar que una de las GPC (Canadian Urological Association) informa sobre la existencia de dos ECA culminados, pero no publicados que no pudieron demostrar superioridad del hialuronato sódico frente a placebo.
- Una de las ETS (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) incluidas en el presente documento no emitió conclusiones ni recomendaciones acerca del uso de hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Esta ETS únicamente presentó evidencia proveniente de cuatro GPC que presentan recomendaciones débiles acerca del uso de hialuronato sódico basadas en evidencia de baja calidad, un ECA que comparó dos modalidades distintas de instilación de hialuronato sódico y una evaluación económica realizada en Austria que comparó la costo-efectividad de distintos tratamientos para cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, varios de los cuales no se encuentran disponibles para este uso en el Perú. La segunda ETS (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina), considera que el hialuronato sódico podría disminuir los síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Sin embargo, esta conclusión se encuentra basada en una revisión sistemática de estudios observacionales no comparativos de pequeños tamaños, un ECA que no encontró diferencias significativas entre la instilación vesical con hialuronato sódico frente a la instilación con otro agente intravesical y cuatro GPC que no mencionan al hialuronato sódico o lo recomiendan de manera débil. En ese sentido, la evidencia incluida en estas dos ETS solo parece señalar de manera descriptiva que existe incertidumbre acerca del beneficio clínico del hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa.
- El ECA (Riedl et al. 2018) incluido en el presente documento, reportó resultados que indicaron que el uso de ácido hialurónico no fue diferente al uso de placebo en términos de mejora general de los síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa en pacientes quienes no habían recibido ninguna otra terapia farmacológica previamente. De acuerdo con este estudio, el hialuronato sódico tampoco fue diferente ni mejor en comparación con placebo para aliviar los síntomas de nocturia, frecuencia y urgencia urinarias. Este ECA no consideró dentro de sus desenlaces evaluables aquellos eventos relacionados con la seguridad del hialuronato sódico, sin embargo, se reportó un evento adverso serio de hospitalización debido a dolor vesical severo en un paciente perteneciente al grupo de hialuronato sódico. A esto se suma una pérdida de seguimiento del 8% exclusivamente en el grupo intervenido con hialuronato sódico mientras que en el

grupo placebo no hubo pérdida de seguimiento. Así, estos datos generan incertidumbre acerca de la seguridad de esta tecnología. Este estudio es el único ensayo clínico aleatorizado publicado a la fecha que evalúa la eficacia clínica del hialuronato sódico frente a placebo.

- Es importante mencionar también que numerosos autores reportan la existencia de dos ECA culminados, pero no publicados que evaluaron la eficacia clínica del hialuronato sódico frente al placebo. Se trata de un estudio realizado por la farmacéutica Bioniche Life Science Inc., y otro realizado por la farmacéutica Seikagaku Corporation los cuales fueron presentados en conferencias científicas en los años 2003 y 2004, respectivamente. Estos ECA fueron estudios multicéntricos que fueron realizados con la intención de obtener aprobación para comercialización en los Estados Unidos en los cuales no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento intravesical con hialuronato sódico (dosis de 40mg en el primer ECA y 200mg en el segundo) y el placebo. Así, el hialuronato sódico no ha sido aprobado por la FDA en ninguna de estas dos dosis.
- Así, se observa que la evidencia usada detrás de las recomendaciones de las GPC, y considerada como parte de la evidencia de las ETS incluidas en el presente documento, es de muy baja calidad, proveniente únicamente de estudios observacionales no comparativos de pequeño tamaño de muestra. Es muy probable que las tasas de respuesta evidenciadas en dichos estudios observacionales, y que no han podido ser reproducibles en ensayos clínicos aleatorizados, puedan deberse a una combinación de la historia natural de la enfermedad y el efecto placebo. El efecto placebo es crucial en el tratamiento del dolor, ya que tiene una contrapartida fisiológica para disminuir la actividad cerebral en regiones sensibles al dolor, como el tálamo, la insula y la corteza cingulada anterior. De ahí se desprende la importancia de basar la toma de decisiones, dentro de lo posible, en ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo (cuando, como en el caso de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, no existe un estándar de tratamiento). Idealmente, no se debería elegir una intervención terapéutica (que viene acompañada de gastos de inversión y potenciales efectos secundarios) en ausencia del conocimiento de que el efecto de esta intervención es adicional al efecto placebo y no se encuentra enmascarado por el.
- Por lo anterior, la evidencia proveniente del ECA (Riedl et al. 2014) incluido en este documento es esencial en la toma de decisiones. Así, dicha evidencia señala entonces que no existe realmente un sustento clínico ni estadístico que pueda demostrar que el tratamiento de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa con hialuronato sódico sea superior al placebo. Además, se hace evidente una incertidumbre acerca de la seguridad de esta tecnología pues tan solo un estudio clínico controlado ha reportado un evento adverso y a la fecha no se han encontrado otro tipo de estudios semejantes que evalúen su seguridad.
- Por otro lado, debido a la incertidumbre en la validez de los resultados y al costo del hialuronato sódico intravesical no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable en EsSalud. Esto es importante porque el financiamiento de tecnologías que no cuentan con sustento adecuado de eficacia y seguridad frente



a alternativas actualmente disponibles en EsSalud implicaría poner en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y seguras y que actualmente están disponibles para los asegurados.

- Finalmente, el contexto de decisión considera (1) que la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa es una enfermedad crónica debilitante que produce un impacto negativo en la calidad de vida, (2) que existe un vacío terapéutico para los pacientes en quienes la terapia de primera línea no ha producido respuesta clínica, (3) que la evidencia aquí presentada, basada en un ECA comparado con placebo, señala que el uso de hialuronato sódico no es diferente ni mejor al placebo en términos de eficacia clínica, (4) que con la evidencia científica disponible a la fecha, no se puede asumir un perfil de costo oportunidad favorable debido a la alta incertidumbre de la existencia de beneficio clínico por sobre el placebo.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso del hialuronato sódico 40mg/50ml para tratamiento de pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la evaluación de la eficacia y seguridad del hialuronato sódico en comparación con placebo para el tratamiento de pacientes adultos con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa refractario a tratamiento de primera línea (terapia no farmacológica).

Mediante CARTA N°4146 – G – HNGAI – ESSALUD - 2018, el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la inclusión del hialuronato sódico (peso molecular 500 – 1000 kD) 40mg/50ml al catálogo de bienes de EsSalud para uso en el tratamiento de la cistitis intersticial/síndrome doloroso vesical en pacientes adultos.

Del mismo modo en el Anexo N°15 de dicho documento los integrantes de la junta técnica del HNGAI reportan que la justificación de la solicitud de inclusión del hialuronato sódico es reponer temporalmente la capa de glicosaminoglicanos deficientes en el epitelio de la vejiga, lo cual se cree puede conllevar a una mejoría en los síntomas urinarios y el dolor que se presentan en la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. De acuerdo con lo consignado en dicho anexo, el número de casos de pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa que podrían beneficiarse de esta tecnología es de 50 por año.


Luego de la revisión del expediente y con el objetivo de formular la pregunta de investigación que guiará la conducción de esta ETS, se realizó una reunión técnica entre los representantes del HNGAI; y representantes del equipo evaluador del IETSI el día XX de febrero del 2019. Durante dicha reunión, se revisó de manera rápida la literatura concerniente a las guías de manejo clínico donde se estipula que la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa requiere un manejo escalonado. Así, el tratamiento de primera línea corresponde a estrategias no farmacológicas¹. Cuando los pacientes no presentan respuesta al tratamiento de primera línea, la literatura indica que se debe iniciar tratamiento de segunda línea. En este caso, el tratamiento consiste en administrar medicamentos orales tales como polisulfato de pentosano, amitriptilina o sildenafil. Si aun el paciente no presentara respuesta, se puede iniciar el tratamiento de tercera línea el cual consiste en terapia intravesical, la cual requiere de cistoscopia para instilar el medicamento a la vejiga. Dentro de los medicamentos de uso intravesical se encuentra el hialuronato sódico así como el dimetil sulfoxido (Cox et al. 2016).

Actualmente en el Perú, la Ley N°29459 "Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios" establece que el uso de los productos farmacéuticos se encuentra regido por lo consignado en el registro sanitario correspondiente. En ese sentido, el registro sanitario de amitriptilina y de sildenafil no consigna dentro de las indicaciones de uso el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, por lo cual estos medicamentos no podrían ser utilizados dentro del

¹ Aplicación de calor o frío por sobre la vejiga o perineo, restricción dietética de irritantes, manejo de fluidos, entrenamiento vesical, terapias conductuales.

país para tratar esta condición. Por otro lado, el polisulfato de pentosano no se encuentra disponible para comercialización en el Perú, mientras que el dimetil sulfóxido se encuentra en este país autorizado por DIGEMID únicamente como una sustancia para uso general en análisis de laboratorio y uso industrial².


Así, existe un vacío terapéutico en EsSalud para el manejo de los pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa que no presentan respuesta al tratamiento de primera línea. Por lo tanto, se considera pertinente la realización de una evaluación de tecnología sanitaria en términos de eficacia y seguridad utilizando como comparador el placebo. Del mismo modo, se escogieron desenlaces de salud de relevancia clínica para los pacientes, quedando la pregunta de investigación formulada de la siguiente manera:



P	Pacientes adultos con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa refractario a tratamiento de primera línea
I	Hialuronato Sódico 40mg/50ml via intravesical
C	Placebo
O	<u>Eficacia:</u> alivio del dolor, alivio de la disuria, disminución de la frecuencia urinaria, calidad de vida <u>Seguridad:</u> irritación vesical, infección vesical, dolor (producido por la inserción del catéter)

TABLA 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI y el HNGAI. P=población, I=intervención, C=comparador, O= "outcome" o desenlace.

B. ASPECTOS GENERALES



La cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa es una enfermedad crónica debilitante caracterizada por molestias o dolores abdominales y pélvicos recurrentes en ausencia de infección del tracto urinario. Su sintomatología incluye malestar general, aumento de la presión en la vejiga, sensibilidad y dolor intenso en las áreas de la vejiga y la pelvis, aumento de la frecuencia y urgencia de la micción, o una combinación de estos síntomas (Cervigni 2015). Por estas razones, esta condición tiene un impacto muy negativo en la calidad de vida de los pacientes que la padecen (van de Merwe et al. 2008). La etiología de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa aún se encuentra en estudio. Al respecto, se han formulado diferentes hipótesis, incluyendo procesos autoinmunes, reacciones alérgicas, exposición a toxinas, factores dietéticos y factores psicosomáticos (Mahmoud 2011).

La prevalencia de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa ha sido difícil de estimar debido a la variabilidad de los criterios diagnósticos (Philip Hanno et al. 2011). Algunos autores (Parsons and Tatsis 2004) sugieren que debido a que los síntomas de esta condición pueden estar presentes en muchas personas que aún no han recibido un diagnóstico formal, los datos publicados en base al diagnóstico pueden estar subestimando la verdadera prevalencia. Ante ello, el estudio RICE (RAND Interstitial Cystitis Epidemiology) realizó una encuesta de síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa en aproximadamente 150,000 hogares de los Estados Unidos para

² <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Comunicados/2016/estado.pdf>

Identificar y entrevistar a mujeres con estos síntomas. Utilizando dos definiciones de casos de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa (una definición de alta sensibilidad y otra definición de alta especificidad) se pudo estimar que aproximadamente tres a ocho millones (entre el 2.7% y el 6.5%) de mujeres en los Estados Unidos tienen síntomas compatibles con esta condición (Berry et al. 2011). En el caso de los hombres, se estima que uno a cuatro millones padece de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa en ese mismo país. Sin embargo, se cree que este número sobreestima la verdadera prevalencia puesto que la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa puede ser confundida por otra condición como prostatitis crónica (Interstitial Cystitis Association 2015).

Actualmente, no existe una terapia estándar para el manejo de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Esto es debido a que existe una falta de consenso con respecto a la etiología de esta condición (P. M. Hanno et al. 2018). Así, durante los últimos años se han desarrollado una serie de tratamientos y algoritmos de manejo. Entre las alternativas terapéuticas disponibles podemos encontrar intervenciones no farmacológicas, terapias farmacológicas orales e intravesicales, y tratamientos quirúrgicos (Interstitial Cystitis Association 2015). Con respecto a ellos, un estudio realizado con una base de datos internacional de cistitis intersticial ha reportado que existen más de 180 modalidades terapéuticas para esta condición, con resultados deficientes en la mayoría de casos (Rovner et al. 2000). Lamentablemente, la complejidad de la enfermedad en términos de etiología y patogénesis todavía ha dificultado la producción de beneficios significativos y duraderos para cualquier tipo de estos tratamientos (P. M. Hanno et al. 2018; Cervigni 2015).

A la fecha, existe un acuerdo general sobre el uso de algunos agentes e intervenciones terapéuticas, administrados por vía oral o intravesical, según lo indicado por diferentes asociaciones urológicas a nivel mundial (i.e. American Urological Association, European Association of Urology, Canadian Urological Association). Así, y tomando como base este consenso general, existen actualmente hasta seis líneas de tratamiento (Philip Hanno et al. 2011; P. M. Hanno et al. 2015; Cox et al. 2016; Engeler et al. 2018). Estas líneas de tratamiento varían según el riesgo de efectos adversos y la invasividad del tratamiento, los cuales van de menos a más; por lo tanto es recomendable comenzar desde los primeros niveles e ir avanzando solo en el caso de que las terapias menos riesgosas hayan fallado en producir respuesta (Philip Hanno et al. 2011). La primera línea de tratamiento consiste en el manejo no farmacológico de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa mediante la educación al paciente, aplicación de calor o frío por sobre la vejiga o perineo, restricción dietética de irritantes, manejo de fluidos, entrenamiento vesical y/o terapias conductuales. La segunda línea de tratamiento consiste en administrar medicación oral con agentes como amitriptilina, polisulfato de pentosano, antihistamínicos, sildenafil, o cimetidina. Sin embargo, el uso de estos agentes se encuentra fuera de etiqueta en la mayoría de los países (incluyendo al Perú) excepto para el polisulfato de pentosano (el cual se encuentra aprobado en los Estados Unidos, pero no en nuestro país para tratamiento cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa) (P. M. Hanno et al. 2018). La tercera línea de tratamiento consiste en administrar terapia intravesical, lo cual requiere de cistoscopia y sedación o anestesia. Las terapias intravesicales consisten en hidro-distensión vesical, resección (o cauterización) de las lesiones de Hunner, e instilación de agentes como condroitín sulfato, dimetil sulfóxido o hialuronato sódico (también conocido como ácido hialurónico



o hialuronano), sin embargo, este último no se encuentra aprobado por la FDA para comercialización en los Estados Unidos (Cervigni 2015; Speer and Bhambore 2011). La cuarta, quinta y sexta líneas de tratamiento consisten en terapias experimentales de último recurso con escasa evidencia y alta probabilidad de producir efectos adversos. Estas terapias están reservadas para pacientes con síntomas que afectan significativamente la calidad de vida, en quienes las líneas de tratamiento anteriores han fallado en producir respuesta y que son conscientes y están dispuestos a aceptar los riesgos incrementados de eventos adversos. Algunos autores afirman que a la fecha no existe evidencia suficiente para determinar cuál de los tratamientos pertenecientes a estas líneas es preferible (P. M. Hanno et al. 2018).

Actualmente, en EsSalud realiza terapia de primera línea para los pacientes que padecen de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Como se ha mencionado en secciones anteriores, algunos de los agentes pertenecientes a terapia de segunda línea se encuentran disponibles en el Perú, no obstante, la normativa vigente imposibilita que dichos agentes sean utilizados fuera de las indicaciones consignadas en su registro sanitario, y ocurre que el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa no se encuentra dentro de dichas indicaciones. Por otro lado, el servicio de urología del HNGAI reporta una casuística de 50 casos de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa por año que serían elegibles para recibir terapia de segunda línea en adelante. En ese sentido, existe un vacío terapéutico para el tratamiento de esta condición. Por lo tanto, ante la solicitud de inclusión del hialuronato sódico 40mg/50ml al catálogo de bienes de EsSalud y el vacío terapéutico generado, se ha decidido realizar una evaluación de eficacia y seguridad del hialuronato sódico.



C. SOBRE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS

1. Principio activo o mecanismo de acción

El hialuronato sódico (también conocido como ácido hialurónico o hialuronano) es un glicosaminoglicano no sulfatado que consiste en polímeros largos de peso molecular variable (Wyndaele et al. 2018). Este compuesto se encuentra naturalmente revistiendo la superficie del urotelio (la mucosa que recubre la vejiga) y en la capa basal de la pared vesical. Farmacológicamente el hialuronato sódico se produce mediante fermentación microbiana (Liu et al. 2011).

Una de las teorías sobre la etiología de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa se encuentra relacionada fisiopatológicamente con una alteración de la capa superficial del uroepitelio con la consiguiente pérdida de glicosaminoglicanos (Madersbacher, van Ophoven, and van Kerrebroeck 2013). Los glicosaminoglicanos son una clase de mucopolisacáridos que tienen propiedades hidro-repelentes y cumplen un papel principal en proporcionar una barrera para evitar la penetración de toxinas urinarias y patógenos a la pared de la vejiga. La alteración de la capa de glicosaminoglicanos expone el urotelio a muchos agentes tóxicos urinarios. Se ha planteado la hipótesis de que cuando estas sustancias penetran en la pared de la vejiga, los terminales nerviosos producen mediadores inflamatorios que causan la degranulación de los mastocitos y la secreción de histamina, con la consiguiente vasodilatación y exudado inflamatorio. La



consecuencia de esta respuesta inflamatoria es el dolor vesical, daño a la mucosa y fibrosis de la submucosa (Wyndaele et al. 2018).

Los componentes principales de la capa superficial de glicosaminoglicanos del uroepitelio incluyen condroitín sulfato, ácido hialurónico, heparán sulfato, dermatán sulfato y keratán sulfato. Así, se propone que la reposición intravesical de hialuronato sódico en pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa podría reparar la superficie dañada del urotelio y conferir un beneficio clínico (Madersbacher, van Ophoven, and van Kerrebroeck 2013; Cervigni 2015). Este tipo de terapia constituye actualmente la tercera línea de tratamiento y conlleva los requerimientos de cistoscopia, sedación o anestesia, uso de catéteres hidrofílicos, profilaxis antibiótica además se ser administrada semanalmente en el curso de tres a seis meses (Wyndaele et al. 2018).

2. Clasificación de riesgo e indicaciones de uso

El hialuronato sódico no se encuentra aprobado por la FDA para comercialización en los Estados Unidos. Actualmente esta tecnología se encuentra aprobada en Canadá, y tiene autorización "CE" para comercialización en Europa encontrándose catalogada como un dispositivo médico clase III con indicación de uso para reposición temporal de la capa de glicosaminoglicanos en la vejiga. En el Perú, esta tecnología se encuentra registrada en la DIGEMID con Registro Sanitario DM9540E desde setiembre del 2015 y se encuentra vigente hasta setiembre del 2020.

3. Reportes de seguridad

No se han encontrado reportes de eventos adversos asociados con el uso de hialuronato sódico. Sin embargo, esto puede deberse a que la plataforma MAUDE de la FDA no ha incluido esta tecnología a tecnovigilancia por no estar aprobada en los Estados Unidos.

4. Costos

El hialuronato sódico 40mg/50ml es fabricado por la empresa Mylan Institucional y es comercializado en nuestro país por la empresa Pharmaris Perú S.A.C. Según la información proporcionada por el HNGAI en la CARTA N°4146 – G – HNGAI – ESSALUD - 2018, el costo referencial actual por unidad del hialuronato sódico 40mg/ml en el Perú es de S/. 700. Del mismo modo, en ese documento se considera un régimen de una instilación vesical semanal durante 12 semanas, lo cual asciende a S/.8,400 por paciente. Tomando de manera referencial la casuística del HNGAI de 50 pacientes elegibles para esta terapia por año, los costos totales anuales de tratamiento para 50 pacientes serían de S/. 420,000. Estos costos no incluyen los materiales necesarios para la administración intravesical este compuesto los cuales comprenden: cistoscopia, catéteres uretrales hidrofílicos, profilaxis antibiótica para cada instilación semanal y sedación o anestesia.

III. METODOLOGÍA

A. DISEÑO DE ESTUDIO:

El presente documento es la producción de una evaluación de tecnología sanitaria basada en la síntesis y evaluación de la evidencia disponible a la fecha (febrero 2019) más relevante al contexto de EsSalud.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

La evidencia incluida en este documento de evaluación de tecnología sanitaria se encuentra organizada de acuerdo a la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009) de tal manera que la evidencia con mayor nivel metodológico es presentada en primer lugar. Por lo tanto, se han priorizado incluir estudios en este orden: guías de práctica clínica (GPS), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas con meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúen la eficacia y seguridad del hialuronato sódico en pacientes adultos con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa refractario a tratamiento de primera línea. No se fijaron restricciones de tiempo ni idioma.

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se han excluido revisiones narrativas de la literatura, reportes o series de casos, editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor e informes técnicos de casas comerciales.

D. BÚSQUEDA:

Para responder a la pregunta de investigación (TABLA 1) se realizó una búsqueda bibliográfica abierta en las bases de datos PubMed y Cochrane Database (ANEXO 1). La búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual de páginas de las diferentes sociedades urológicas internacionales (American Urological Association, Canadian Urological Association, European Association of Urology), y la lista de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, a fin de identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda.

IV. RESULTADOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

De la búsqueda bibliográfica sistemática se identificaron 155 estudios inicialmente, de los cuales 123 fueron elegibles para tamizaje por título y resumen. Se obtuvieron 16 estudios elegibles para evaluación a texto completo de los cuales ninguno fue considerado elegible para inclusión en el presente documento (FIGURA 1). Las principales razones de exclusión fueron población (N=4) e intervención (N=8) no acorde con la pregunta PICO. Otras razones de exclusión fueron: diseño del estudio (N=4). De la búsqueda manual se recabaron seis estudios elegibles para inclusión en el presente documento.

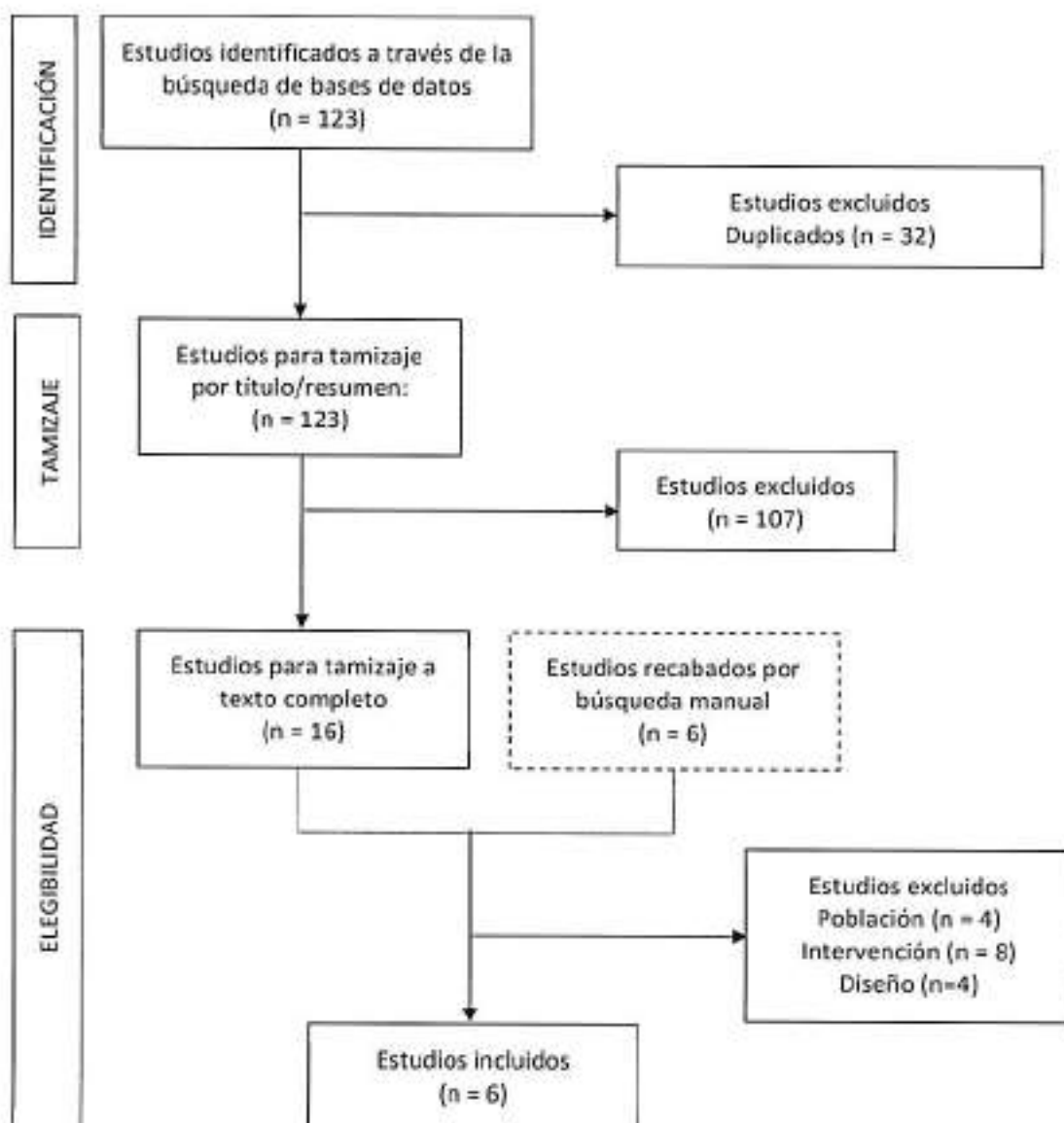


FIGURA 1. Flujograma de selección de la evidencia.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Como producto de la búsqueda bibliográfica, se han incluido tres GPC, dos ETS y un ECAs que responden a la pregunta PICO (TABLA 1). A continuación, se reporta brevemente el cuerpo evidencia de acuerdo con la pirámide de jerarquía.

1. Guías de Práctica Clínica

Incluidas:

- European Association of Urology (2018) "Chronic Pelvic Pain" (Engeler et al. 2018)
- Canadian Urological Association (CUA) (2016) "CUA Guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome" (Cox et al. 2016)
- American Urological Association (AUA) (2011/2015) "AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome" y "Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: AUA Guideline Amendment" (Philip Hanno et al. 2011)

2. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Incluidas:

- The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2017) "Sodium Hyaluronic Acid for the Treatment of Interstitial Cystitis: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines" (CADTH 2017)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (2017) "Ácido Hialurónico intravesical en síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial" (Donato et al. 2017)

3. Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

No incluidas:

- Barua J. M, Arance I., Anguno J. C. et al (2016) "A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis" (Barua et al. 2016) – Brevemente, esta revisión sistemática tuvo el objetivo de evaluar la eficacia de distintos agentes intravesicales para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Se incluyeron 19 estudios que evaluaron la eficacia de las siguientes terapias: hialuronato sódico, condroitín sulfato, combinación de hialuronato sódico y condroitín sulfato, y polisulfato de pentosano. Los comparadores podían ser diversos y no hubo un criterio definido. Respecto a la intervención de interés, hialuronato sódico, se incluyeron siete estudios de los cuales seis fueron estudios observacionales no comparativos con tamaños de muestra que van desde 20 a 126 pacientes, el estudio restante fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó la eficacia de hidrodistensión vesical más hialuronato sódico versus hidrodistensión vesical más heparina versus hidrodistensión vesical sola en 47 pacientes. Debido a la gran heterogeneidad de

los estudios se realizó el método estadístico de la *d de Cohen* para estimar una medida de tamaño de efecto basada en la diferencia de medias estandarizada³. Siendo que esta es una revisión sistemática de estudios observacionales de baja calidad, con alta heterogeneidad, sin grupo comparador, los resultados estimados con la *d de Cohen* solo pueden tomarse de manera descriptiva. Este estudio no ha sido incluido en el presente documento por ser una revisión sistemática que no cumple con los criterios de la pregunta PICO (comparadores múltiples) y por no tener un objetivo acorde con la pregunta PICO (comparar distintas terapias intravesicales entre sí).

- Pyo J.S., Cho W. J. (2016) "Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome" (Pyo and Cho 2016) – Brevemente, este meta-análisis tuvo el objetivo de evaluar la eficacia de la instilación vesical de hialuronato sódico y/o hialuronato sódico en combinación con condroitín sulfato. Se evaluó principalmente la diferencia media en la escala visual análoga de dolor (EVA). Se incluyeron en total 10 estudios de los cuales 8 correspondieron a estudios que evaluaron hialuronato sódico solo. De manera similar a Barua et al. estos estudios fueron observacionales no comparativos de pequeños tamaños de muestra y bastante heterogéneos. Solo uno de ellos fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó la eficacia de hidrodilatación vesical más hialuronato sódico versus hidrodilatación vesical más heparina versus hidrodilatación vesical sola en 47 pacientes. Se realizó un meta-análisis de las diferencias medias entre los grupos comparados (o antes y después del tratamiento). Se encontró que el uso de hialuronato sódico solo o en combinación con condroitín sulfato mejoró el puntaje promedio en la EVA. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los efectos proporcionados por hialuronato sódico en comparación con el hialuronato sódico en combinación con condroitín sulfato. Debido a la naturaleza de este meta-análisis y las grandes diferencias entre los estudios incluidos, los resultados solo pueden ser tomados de manera descriptiva. Este estudio no fue incluido por no cumplir con el criterio de comparador de la pregunta PICO.
- Arance I., Ramón de Fata F., Angulo J.C., et al (2013) "Evidencia disponible relativa a la eficacia de diferentes agentes endovesicales reconstituidores de glucosaminoglicanos empleados en cistitis intersticial" (Arance et al. 2013) – El objetivo de esta revisión sistemática fue comparar los diferentes regímenes intravesicales a base de glicosaminoglicanos disponibles en España en pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa en términos de eficacia. De los estudios incluidos, solo cuatro corresponden a la evaluación de hialuronato sódico (solo). Estos estudios son, de manera similar a Barua et al. y Pyo et al., pequeños estudios observacionales no comparativos. A partir de ello, de manera similar a Barua et al., se realizó el método estadístico de la *d de Cohen* para estimar una medida de tamaño de efecto basada en la diferencia de medias estandarizadas entre los grupos. Adicionalmente, se realizó una comparación *post-*

³ Informa acerca de cuántas desviaciones típicas de diferencia hay entre los resultados de los grupos que se comparan (o antes y después de la intervención). Una vez que se tiene el resultado de la diferencia de medias, éste se divide entre la desviación típica de ese resultado en la población. Aunque este método dar una idea acerca las diferencias entre los grupos comparados, éste no informa si es que las diferencias observadas "d" son estadísticamente significativas (Ellis 2010).

hoc de las tasas de respuesta del hialuronato sódico tomando como referencia el grupo placebo de un estudio comparativo que evaluó la eficacia del compuesto hialuronato sódico más condroitín sulfato. Este estudio se basa principalmente en evidencia indirecta derivada de estudios observacionales pequeños de baja calidad para poder describir la eficacia del hialuronato sódico en una posible comparación con el placebo. Debido a la naturaleza de este meta-análisis, estos resultados carecen de validez y solo pueden ser tomados de manera exploratoria. Este estudio no fue incluido en el presente documento por no cumplir con el criterio de comparador de la pregunta PICO.

4. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Incluidos:

- Riedl C. E., Morales A. (2018) "A Prospective Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study on the Efficacy of Intravesical Hyaluronan in Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis and Considerations for Designing Future Trials"

No incluidos:

- Gulpinar Ö., Esen B., Kayis A., et al. (2018) "Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis" (Ö. Gulpinar et al. 2018) – Este ECA tuvo el objetivo de comparar la eficacia clínica entre el hialuronato sódico y el condroitín sulfato para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Se incluyeron en total 42 pacientes de los cuales 21 fueron aleatorizados a recibir hialuronato sódico y 21 a recibir condroitín sulfato. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para los desenlaces de nocturia, y otros cuestionarios de calidad de vida. Este estudio no fue incluido por no cumplir con el criterio de comparador de la pregunta PICO.
- Gulpinar Ö., Haliloglu A. H., Göcke M., et al (2014) "Instillation of Hyaluronic Acid via Electromotive Drug Administration Can Improve the Efficacy of Treatment in Patients With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Randomized Prospective Study" (O. Gulpinar et al. 2014) – Este ECA tuvo el objetivo de evaluar si la instilación de hialuronato con administración electromotora⁴ podría incrementar su eficacia. Se incluyeron 31 pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa quienes fueron aleatorizados a dos grupos: en el primero los pacientes recibieron instilaciones intravesicales de hialuronato sódico directamente con un catéter uretral mientras que en el otro grupo los pacientes recibieron instilaciones intravesicales de hialuronato sódico mediante administración electromotora. Este estudio no fue incluido por no cumplir con los criterios de intervención y comparador de la pregunta PICO.
- Lai M.C., Kuo Y. C., Kuo H. C. (2013) "Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens!" (Lai, Kuo, and Kuo 2013) – Este ECA tuvo el objetivo de comparar la

⁴ La administración electromotora de drogas es un proceso en el cual se hace uso de corrientes eléctricas para mejorar la entrega de los agentes intravesicales.

eficacia clínica de dos regímenes de instilación intravesical con hialuronato sódico en pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Se incluyeron 60 pacientes que fueron aleatorizadas de la siguiente manera: 30 pacientes recibieron cuatro instilaciones semanales de hialuronato sódico 40mg (una vez por semana) seguidas de cinco instilaciones mensuales (una vez por mes); mientras que las otras 30 pacientes recibieron 12 instilaciones de hialuronato sódico 40mg cada dos semanas (una instilación por semana). Este estudio no fue incluido por no cumplir con el criterio de comparador de la pregunta PICO.

- Shao Y., Shen Z. J., Rui W. B., et al. (2010) "Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis" (Shao et al. 2010) – Este ECA incluyó a 47 pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa con capacidad vesical de menos del 200ml. Todos los pacientes recibieron como primera intervención hidrodistensión vesical. Posteriormente, los pacientes fueron separadas en tres grupos: 20 recibieron instilación intravesical con hialuronato sódico, 16 recibieron instilación vesical con heparina y 11 pacientes no recibieron ningún tratamiento adicional. Este estudio no fue incluido en el presente documento por no cumplir con los criterios de intervención y comparador de la pregunta PICO. De acuerdo con los autores, el objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de la instilación vesical de hialuronato sódico después de la hidrodistensión vesical con el fin de conocer si efectivamente prolonga los efectos de este procedimiento.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

1. Guías de Práctica Clínica

European Association of Urology (2018) "Chronic Pelvic Pain" (Engeler et al. 2018)

Esta GPC fue elaborada por un grupo de trabajo conformado por miembros de la *European Association of Urology* (EAU), este grupo de trabajo consta de cuatro urólogos (uno de ellos con una subespecialización en neuro-urología y otro en sexología), dos médicos en medicina del dolor, un ginecólogo, un psicólogo y un gastroenterólogo. Esta GPC constituye una actualización de la última publicación realizada en el 2012. Para este fin se realizó una actualización de la evidencia mediante una búsqueda bibliográfica (hasta mayo 2017) en las bases de datos EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central Register of controlled trials, y Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), para identificar ensayos clínicos aleatorizados. Cuando no pudo recabarse literatura del mas alto nivel, la búsqueda fue ampliada para incluir estudios del nivel inmediatamente inferior. Los niveles de evidencia se asignaron para cada tratamiento según el sistema de clasificación del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine⁵. Los aspectos ginecológicos de esta GPC no fueron incluidos en la actualización y serán actualizados en la edición del 2019.

La evidencia fue evaluada de acuerdo con la metodología GRADE modificada. Los elementos que el grupo de trabajo utilizó para definir la fuerza de la recomendación incluyen: la calidad de la evidencia que existe para cada recomendación, la magnitud del efecto, la certidumbre en los resultados (precisión, consistencia, heterogeneidad y otros factores relacionados al estudio), el balance entre los desenlaces deseables y no deseables, y los valores y preferencias de los pacientes. Cada recomendación fue catalogada como "fuerte" o "débil"

De relevancia para la pregunta PICO, esta GPC recomienda de manera "débil" ofrecer a los pacientes hialuronato sódico intravesical antes de intentar medidas más invasivas.

⁵ La clasificación de los niveles de evidencia utilizados en esta GPC corresponde a los establecidos por el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (marzo 2009). Nivel 1a: revisiones sistemáticas de ECAs (con homogeneidad). Nivel 1b: ECA individual (con intervalo de confianza estrecho). Nivel 1c: "todo o nada", cuando todos los pacientes murieron antes de que el tratamiento estuviera disponible, pero algunos ahora sobreviven con él; o cuando algunos pacientes murieron antes de que tratamiento estuviera disponible, pero ahora ninguno muere en él. Nivel 2a: revisiones sistemáticas de estudios de cohortes (con homogeneidad). Nivel 2b: estudio de cohorte individual o ECA de baja calidad (i.e. menos del 80% de pacientes en seguimiento). Nivel 2c: estudios ecológicos. Nivel 3a: revisiones sistemáticas de estudios caso-control (con homogeneidad). Nivel 3b: estudio caso-control individual. Nivel 4: series de casos, estudios de cohorte de mala calidad (i.e. no definió claramente los grupos de comparación y/o no midió las exposiciones y los resultados de la misma manera, preferiblemente ciega, objetiva en individuos expuestos y no expuestos y/o no identificó o no controló adecuadamente los factores de confusión conocidos y/o no realizó un seguimiento de pacientes suficientemente largo y completo) y estudios caso-control de mala calidad. (i.e. no definió claramente los grupos de comparación y/o no midió las exposiciones y los resultados de la misma manera, preferiblemente ciega, objetiva en ambos casos y controles y/o no identificó o controló adecuadamente los factores de confusión conocidos). Nivel 5: opinión de experto sin valoración crítica ni explícita o no basada en principios fisiológicos. Fuente: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

Con relación a esta recomendación se detalla que, aunque el tratamiento con instilación intravesical de glicosaminoglicanos se viene utilizando hace 20 años, los estudios que sustentan esta práctica son no controlados y cuentan con pequeño número de pacientes incluidos. Se cuenta con evidencia proveniente únicamente de un estudio observacional prospectivo que reportó una mejora en la función sexual en pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa tratadas con hialuronato sódico.

Así, esta recomendación se basa en un estudio (Hung et al. 2014) observacional prospectivo realizado en Taiwán que incluyó en total a 110 pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa refractarias a tratamiento con medicación oral (polisulfato de pentosano, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos) con o sin hidrodilatación vesical. La función sexual fue evaluada usando el cuestionario corto PISQ-9 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire). Los síntomas relacionados a las molestias vesicales fueron evaluados con el cuestionario ICSI (Interstitial Cystitis Symptom Index), el cuestionario ICPI (Interstitial Cystitis Problem Index) y la escala de dolor visual análoga (EVA). Las pacientes fueron tratadas con un protocolo de cuatro instilaciones intravesicales semanales de hialuronato sódico 40mg/50mL seguidas de cinco instilaciones intravesicales mensuales. Previo al tratamiento se realizó una cistoscopia con hidrodilatación vesical a todas las pacientes. La solución de hialuronato sódico fue instilada en la vejiga con un catéter uretral French-10 después de haber anestesiado la uretra con lidocaína al 2%. Las pacientes retuvieron la solución de hialuronato sódico por 60 minutos. Los cuestionarios (PISQ-9, ICSI, ICPI y EVA) fueron completados por las pacientes antes y después del tratamiento, así como cuatro semanas después de la cuarta (un mes) y la novena instilación (6 meses). De las 110 pacientes incluidas inicialmente en el estudio, siete se retiraron voluntariamente y no fueron incluidas en el análisis. Las 103 pacientes restantes completaron el protocolo de tratamiento hasta el sexto mes. Los puntajes ICSI, ICPI y EVA mejoraron significativamente ($p < 0.001$) después de un mes y seis meses de tratamiento. De las 87 (84.5%) mujeres sexualmente activas, los puntajes PISQ-9 mejoraron significativamente ($p < 0.001$) del basal (promedio 18.9 ± 6.4) al mes (promedio 20.4 ± 5.8) y a los seis meses de tratamiento (promedio 21.5 ± 5.6). No se reportaron, según los autores, efectos adversos asociados a la instilación del hialuronato sódico.

La principal limitación de este estudio radica en la falta de un brazo control con placebo. Además, existe una gran posibilidad de que los resultados puedan encontrarse confundidos por los efectos de las terapias farmacológicas concomitantemente recibidas y el efecto de la terapia de hidrodilatación vesical que se les aplicó a las pacientes de manera previa a las instilaciones vesicales con hialuronato sódico. Otra limitación inherente al diseño de este estudio es el alto riesgo de sesgo de selección, a esto se suma que no se reportan las características de las pacientes que decidieron retirarse voluntariamente del estudio y que además no fueron incluidas en el análisis. De acuerdo con los Niveles de Evidencia del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* los estudios de cohorte de mala calidad son aquellos en los que no se considera un brazo comparador y en los cuales los desenlaces fueron evaluados de manera no ciega. En ese sentido, el estudio en el que se basa la recomendación débil de EUA corresponde a un nivel de evidencia 4, ubicado únicamente por sobre la opinión de expertos sin valoración crítica.

En ese sentido, los resultados de este estudio y la recomendación de esta GPC no parecen sustentar que el hialuronato sódico pueda conferir un beneficio clínico neto que sea por lo menos superior a placebo. En el mejor de los casos, éstos resultados sólo pueden ser tomados de manera referencial para generar hipótesis que puedan luego ser evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados.

Canadian Urological Association (CUA) (2016) "CUA Guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome" (Cox et al. 2016)

Esta GPC fue elaborada por un grupo de trabajo conformado por miembros de la *Canadian Urological Association*. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PUBMED además de actas de conferencias científicas pasadas. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación se asignaron para cada tecnología y tratamiento según el sistema de clasificación del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine⁶. Además de hacer uso de ese sistema de calificación de evidencia y recomendación, los lineamientos descritos en esta GPC son presentados como: mandatorio, recomendado, u opcional. Cuando la literatura fue inconsistente o escasa, se generó un consenso de opinión de expertos para proveer recomendaciones.

De relevancia para la pregunta PICO, basados en evidencia de nivel 4, el grupo desarrollador de esta GPC propone de manera opcional (Grado C) considerar la terapia intravesical con hialuronato sódico como parte de una terapia multimodal (más de una estrategia terapéutica) para cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Sin embargo, esta GPC advierte dentro de su recomendación, que debe tenerse en mente que existen tres ECAs negativos que han sido culminados sin haber publicado resultados. De manera detallada, esta GPC especifica que la eficacia del hialuronato sódico intravesical ha sido cuestionada en tres ensayos clínicos aleatorizados, culminados, pero no publicados, donde no se reportó una mejoría significativa de los síntomas en comparación con placebo. Los efectos secundarios más comunes asociados a instilación vesical que menciona esta GPC son: incomodidad temporal, hematuria e infección del tracto urinario. Escasos efectos adversos han sido reportados en los ECAs culminados, pero no publicados siendo los principales: síntomas irritativos leves.

Este lineamiento opcional de considerar terapia intravesical con hialuronato sódico se encuentra basado en estudios observacionales (C. R. Riedl et al. 2008; Morales, Emerson, and Nickel 1997; Kallestrup et al. 2005; Porru et al. 1997) de pequeños tamaños de muestra que carecen de grupo comparador con placebo o utilizan como comparador alguna otra estrategia terapéutica, en "resúmenes" presentados en

⁶ La clasificación de los niveles de evidencia utilizados en esta GPC corresponde a los establecidos por el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (marzo 2009): ver pie de página 14. Los grados de recomendación según esta institución son cuatro. Grado A: estudios de nivel 1 consistentes. Grado B: estudios de nivel 2 o 3 consistentes o extrapolaciones de estudios de nivel 1. Grado C: estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3. Grado: evidencia de nivel 5 o estudios preocupantemente inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel. Fuente: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

conferencias internacionales y en dos ECA culminados pero no publicados que no pudieron demostrar superioridad del hialuronato sódico frente a placebo.

De manera adicional, esta GPC provee múltiples alternativas basadas en evidencia para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Tales alternativas comprenden terapias conservadoras como: educación (recomendado, grado A), modificaciones dietéticas (recomendado, grado B), entrenamiento vesical (recomendado, grado B), manejo del estrés (recomendado en pacientes identificados con estrés y disfunción psicosocial). En cuanto a las terapias médicas, esta GPC señala que tan solo dos tratamientos han sido aprobados por Health Canada⁷ para cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa: polisulfato de pentosano vía oral y dimetil sulfóxido vía intravesical. Todas las demás alternativas terapéuticas farmacológicas presentadas en esta GPC son de uso fuera de etiqueta.

American Urological Association (AUA) (2011/2015) "AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome" y "Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: AUA Guideline Amendment" (Philip Hanno et al. 2011; P. M. Hanno et al. 2015)

Esta GPC fue elaborada por el Panel de Guías de Cistitis Intersticial de la *American Urological Association Education and Research Inc.* Este panel estuvo conformado por médicos urólogos, enfermeras, y otros clínicos con experiencia específica en este trastorno. La misión del panel fue desarrollar recomendaciones basadas en el análisis de evidencia o basadas en el consenso para conseguir óptimas prácticas clínicas en el diagnóstico y tratamiento de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Esta guía constituye el documento publicado en el 2011 y la enmienda publicada en el 2015 para la cual se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE para actualizar la evidencia. Se identificaron 31 estudios adicionales los cuales fueron añadidos al cuerpo de evidencia. Así, algunas porciones de la GPC original permanecieron sin alteración mientras que otras fueron actualizadas. La gradación de la evidencia utilizada comprende tres niveles. Grado A: evidencia de alta calidad conformada por ECA bien desarrollados y excepcionalmente estudios observacionales bien diseñados. Grado B: evidencia de moderada calidad conformada por ECA con limitaciones y estudios observacionales. Grado C: evidencia de baja calidad conformada por estudios observacionales que reportan información conflictiva o tienen problemas en el diseño (i.e. pequeño tamaño de muestra). El financiamiento fue proporcionado enteramente por AUA. Los miembros del panel no recibieron remuneración por su trabajo.

De relevancia para la pregunta PICO, esta GPC no menciona dentro de sus recomendaciones (ni en la publicación original ni en la enmienda publicada en el 2015) el uso de hialuronato sódico para instilación intravesical. Esto es debido a que esta tecnología no fue aprobada por la FDA para su comercialización (Philip Hanno 2010).

⁷ Health Canada es el departamento del gobierno de Canadá que se encuentra encargado de la salud pública nacional. Se encarga de reforzar el cumplimiento de las leyes y regulaciones relacionadas con la producción, distribución, importación, venta y/o uso de productos de consumo, tabaco, productos para el control de plagas, medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y productos naturales para la salud. Cumple funciones análogas al Ministerio de Salud.

En cuanto al tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa esta GPC recomienda como terapia de primera línea que debe ser ofrecida a todo paciente las estrategias no farmacológicas como manejo del estrés, entrenamiento vesical, manejo de ingesta de fluidos, etc. Como terapia de segunda línea, esta GPC recomienda medicamentos vía oral como amitriptilina, cimetidina, hydroxizina o polisulfato de pentosano (remarcando que este uso es fuera de etiqueta en los Estados Unidos). Como tratamiento subsecuente, esta GPC recomienda la administración intravesical de dimetil sulfóxido (opcional, grado de evidencia C), heparina (opcional, grado de evidencia C) o lidocaina (opcional, grado de evidencia B). Cabe señalar que el dimetil sulfóxido es la única tecnología aprobada por la FDA para uso en cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa desde 1997.

2. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2017) "Sodium Hyaluronic Acid for the Treatment of Interstitial Cystitis: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines" (CADTH 2017)

Esta ETS fue desarrollada por el *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* de Canadá con los objetivos de evaluar la eficacia del hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, evaluar su costo-efectividad, y conocer cuales son las GPC que brindan lineamientos acerca del tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Para el cumplimiento de estos objetivos se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Cochrane Database, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y agencias de evaluación de tecnología sanitaria canadienses e internacionales. La búsqueda comprendió el periodo de enero 2012 a marzo 2017.

La pregunta de investigación de dicha revisión estuvo formulada de la siguiente manera según lo publicado:

- Población: pacientes adultos con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa.
- Intervención: hialuronato sódico.
- Comparador: tratamiento estándar (i.e. dimetil sulfóxido)
- Outcomes (o desenlaces): eficacia clínica, costo-efectividad, guías de práctica clínica.
- Diseño de estudios: evaluaciones de tecnología sanitaria, revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios no aleatorizados, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica basadas en evidencia.

Se incluyeron cuatro revisiones sistemáticas de las cuales dos contaban con meta-análisis, un ECA, cuatro estudios no aleatorizados y una evaluación económica. Asimismo, se incluyeron dos GPC basadas en evidencia.

Brevemente, dos de las cuatro revisiones sistemáticas encontradas por esta ETS elaborada por CADTH fueron identificadas en nuestra búsqueda (Barua et al. 2016; Pyo and Cho 2016). Estas revisiones fueron excluidas del presente documento, las razones de exclusión han sido detalladas en secciones anteriores. Brevemente, estas revisiones incluyeron diversos estudios observacionales no comparativos con pequeños tamaños de muestra, a partir de los cuales se realizaron inferencias para evaluar la eficacia del hialuronato sódico. Debido a la muy baja calidad metodológica de los estudios incluidos,

los resultados de estos meta-análisis solo pueden ser tomados de manera descriptiva y no constituyen una herramienta para la toma de decisiones. Las otras dos revisiones sistemáticas incluidas en esta ETS elaborada por CADTH fueron revisiones narrativas sin meta-análisis que incluyeron también los mismos estudios observacionales no comparativos encontrados por Barua et al. y Pyo et al. Brevemente, una de ellas (Pazin et al. 2016) buscó describir los diferentes tipos de tratamiento disponibles para cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, incluyó 13 estudios observacionales de los cuales solo un estudio evaluó la eficacia del hialuronato sódico. La otra revisión (Han et al. 2015) reportó primeramente una serie de casos de 10 pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa tratadas con terapia de primera línea (no-farmacológica) seguida de hialuronato sódico intravesical. En esa serie de casos se reportó una mejoría post tratamiento en los cuestionarios de sintomatología. En segundo lugar, los autores realizaron una revisión sistemática narrativa donde describieron 21 estudios observacionales y dos ensayos clínicos aleatorizados que compararon dos regímenes distintos de administración intravesical de hialuronato sódico.

El ECA incluido en esta ETS elaborada por CADTH corresponde a un estudio identificado en nuestra búsqueda bibliográfica (O. Gölpinar et al. 2014) el cual fue excluido por tratarse de una comparación entre instilaciones intravesicales de hialuronato sódico directamente con un catéter uretral frente a instilaciones intravesicales de hialuronato sódico mediante administración electromotora.

La evaluación de costo-efectividad incluida corresponde a un estudio realizado en Austria que buscó comparar los costos a mediano y largo plazo de distintas alternativas terapéuticas para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Entre los tratamientos comparados se encuentran el hialuronato sódico intravesical, el polisulfato de pentosano, amitriptilina y la terapia sintomática (antiinflamatorios no esteroideos, anticolinérgicos y sedativos). Este estudio no cumple los criterios de la pregunta PICO estipulada para este documento y a la vez realiza comparaciones de costos entre terapias que no se encuentran disponibles para uso en cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa en el Perú. Además, ha sido realizado tomando consideraciones económicas y sanitarias en el contexto del país de Austria.

Una de las GPC identificadas por CADTH corresponde a la GPC elaborada por la CUA (Cox et al. 2016), la cual ha sido incluida en este documento y ya ha sido descrita al detalle en la sección anterior. La segunda GPC corresponde a la elaborada por el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist* del Reino Unido, publicada en el 2017 (RCOG 2017). De relevancia para la pregunta PICO, esta guía recomienda (grado B) considerar la terapia intravesical cuando los tratamientos de primera línea (i.e. cambios en la dieta, manejo del estrés) y medicación oral (i.e. amitriptilina) no han tenido éxito. La recomendación de uso de ácido hialurónico se encuentra basada en la revisión sistemática de Barua et al. que incluyó únicamente estudios observacionales no comparativos de pequeños tamaños de muestra y la cual fue excluida del presente documento por las razones detalladas en secciones anteriores.

Finalmente, y de relevancia para este documento, esta ETS elaborada por CADTH responde de manera indirecta a la pregunta PICO, pues ha considerado dentro de su búsqueda estudios que tienen como comparador otros tratamientos estándar de segunda línea disponibles en Canadá (i.e. dimetil sulfóxido) y que no están disponibles en el Perú. Más aún, esta ETS realizada por CADTH no ha reportado ninguna recomendación ni



tampoco ha realizado ningún análisis crítico de los estudios encontrados. Básicamente, esta ETS ha realizado una breve descripción de la evidencia encontrada sin emitir conclusiones acerca de la eficacia ni costo-efectividad del hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Por lo tanto, existe incertidumbre acerca de la posición de la CADTH respecto a la eficacia y costo-efectividad del hialuronato sódico.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (2017) "Ácido Hialurónico intravesical en síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial" (Donato et al. 2017)

Esta ETS fue elaborada por un equipo de trabajo del *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria* (IECS) de Argentina y tuvo el objetivo de evaluar evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de hialuronato sódico intravesical en pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Para este fin se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Cochrane Database y CRD. Además, se realizó una búsqueda en las páginas de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadoras de salud.

Se incluyeron una revisión sistemática con meta-análisis basada en estudios observacionales, un ECA que comparó la eficacia clínica del hialuronato sódico frente al condroitín sulfato y cuatro GPC.

La revisión sistemática con meta-análisis incluida evaluó la eficacia del hialuronato sódico y el hialuronato sódico en combinación con condroitín sulfato (Pyo and Cho 2016). Este estudio fue identificado por nuestra búsqueda bibliográfica sin embargo no fue incluido en el presente documento por no cumplir el criterio de comparador de la pregunta PICO. Brevemente, este estudio incluyó estudios observacionales de pequeños tamaños de muestra, no comparativos en su mayoría, que evaluaron la eficacia del hialuronato sódico solo o combinado con condroitín sulfato en términos de disminución de dolor según la EVA. Solo uno de los estudios incluidos en este meta-análisis fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó la eficacia de hidrodilatación vesical más hialuronato sódico versus hidrodilatación vesical más heparina versus hidrodilatación vesical sola en 47 pacientes. Se realizó un meta-análisis de las diferencias medias entre los grupos comparados (o antes y después del tratamiento). Se encontró que el uso de hialuronato sódico solo o en combinación con condroitín sulfato mejoró significativamente el puntaje promedio en la EVA. En otro análisis, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los efectos proporcionados por hialuronato sódico en comparación con el hialuronato sódico en combinación con condroitín sulfato. Esta revisión sistemática con meta-análisis tiene severas limitaciones, para empezar, se trata de un meta-análisis de estudios observacionales heterogéneos de mala calidad que realiza un agrupado de resultados basados en las diferencias medias obtenidas de comparaciones "antes y después" o entre grupos que comparan intervenciones donde el hialuronato sódico se encuentra presente en ambos brazos. La evidencia proveniente de este tipo de meta-análisis solo puede tomarse en el mejor de los casos como exploratoria debido a que se encuentra casi en su totalidad basada en estudios observacionales no comparativos.

El ECA identificado en la ETS elaborada por IECS fue también identificado en nuestra búsqueda bibliográfica, pero fue excluido del presente documento por tratarse de un estudio que no evalúa la eficacia del hialuronato sódico frente a placebo, sino que

compara la eficacia clínica de la terapia intravesical con hialuronato sódico frente a la terapia intravesical con condroitín sulfato. Brevemente, se incluyeron en total 42 pacientes de los cuales 21 fueron aleatorizados a recibir hialuronato sódico y 21 a recibir condroitín sulfato. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para los desenlaces de nocturia, y otros cuestionarios de calidad de vida.

Finalmente, las cuatro GPC incluidas en la ETS elaborada por IECS corresponde a las guías elaboradas por la EUA (Engeler et al. 2018), RCOG (RCOG 2017), AUA (Philip Hanno et al. 2011) y CUA (Cox et al. 2016). Brevemente, estas GPC ya han sido descritas al detalle en secciones anteriores. La AUA no menciona entre sus recomendaciones la terapia intravesical con hialuronato sódico debido a que esta tecnología no ha recibido aprobación para su comercialización en los Estados Unidos por la FDA. Las otras tres GPC mencionan la terapia intravesical con hialuronato sódico como recomendaciones débiles debido a que se basan en evidencia de muy baja calidad como pequeños estudios observacionales no comparativos y revisiones sistemáticas con meta-análisis de estos mismos estudios observacionales. Una de las GPC (Cox et al. 2016) advierte que la eficacia del hialuronato sódico intravesical ha sido cuestionada en tres ensayos clínicos aleatorizados, culminados, pero no publicados, donde no se reportó una mejoría significativa de los síntomas en comparación con placebo.

De relevancia para la pregunta PICO, el IECS concluye que la evidencia incluida por el grupo de investigadores es de "moderada calidad y sugiere que el hialuronato sódico intravesical podría disminuir los síntomas y podría disminuir la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa". Sin embargo, en base al análisis de la evidencia incluida por el IECS, se puede concluir que la revisión sistemática contiene un bajo nivel de evidencia y calidad pues se basa en estudios observacionales no comparativos de baja calidad; el ECA compara la eficacia de hialuronato sódico frente al condroitín sulfato sin encontrar diferencias significativas entre ambas terapias, y las GPC se encuentran basadas en evidencia de muy baja calidad recomendando débilmente el uso de hialuronato sódico solo cuando otras terapias más conservadoras no han tenido éxito. Incluso una de ellas (Philip Hanno et al. 2011) no menciona al hialuronato sódico por no encontrarse aprobado en su país. Por lo tanto, la evidencia incluida en la ETS elaborada por el IECS solo parece señalar de manera descriptiva que existe incertidumbre acerca del beneficio clínico del hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Además, existe un vacío de evidencia en cuanto a la seguridad de esta tecnología.

3. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Riedl C. E., Morales A. (2018) "A Prospective Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study on the Efficacy of Intravesical Hyaluronan in Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis and Considerations for Designing Future Trials" (C. Riedl and Morales 2018)

Este estudio no ha sido incluido en ninguna GPC ni meta-análisis descritos en las secciones anteriores. Se trata de un ECA multicéntrico realizado en 14 centros médicos en Canadá, Francia, Austria, Alemania, Eslovaquia, Reino Unido, Suiza y Dinamarca. Este ECA responde directamente a la pregunta PICO de este documento. Se incluyeron 130 pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, quienes por

criterios de inclusión no habían recibido ninguna terapia farmacológica previamente, los cuales fueron aleatorizados por un algoritmo generado de manera central en una proporción 3:1 (para minimizar el número de pacientes que recibirían placebo y así incrementar la adherencia al tratamiento) a recibir instilaciones intravesicales con hialuronato sódico o instilaciones vesicales con placebo.

Los pacientes aleatorizados al brazo activo recibieron un total de ocho instilaciones semanales de hialuronato sódico 40mg en 50ml de salino mientras que los pacientes aleatorizados al brazo control recibieron de la misma manera ocho instilaciones semanales, pero únicamente con 50ml de salino. Todos los pacientes recibieron una única dosis de profilaxis antibiótica en los días en que recibieron las instilaciones para prevenir infecciones relacionadas a cateterismo. Se usaron catéteres uretrales hidrofílicos French-12 para todas las instilaciones tanto en el brazo activo como en el brazo control. Al inicio del estudio todos los pacientes reportaron la intensidad del dolor vesical, y sus síntomas llenando el cuestionario O'Leary-Sant que comprende los cuestionarios ICSI e ICPI (ANEXO 2). En caso de síntomas vesicales persistentes, se permitió el uso de medicamentos adicionales a las instilaciones vesicales en ambos brazos.

El desenlace primario fue definido como el porcentaje de respondedores al tratamiento a la semana nueve (una semana después de la última instilación vesical) indicado por la escala PGA (Patient Global Assessment)⁸. Los desenlaces secundarios de eficacia fueron: mejora del dolor (medido por EVA), frecuencias y volúmenes urinarios (registrados en diarios escritos por los pacientes), cuestionarios O'Leary-Sant y PGA aplicados semanalmente a la primera, novena, décimo tercera y décimo séptima semana.

El análisis estadístico fue realizado con la prueba *t de Student*, análisis de variancia y la prueba *chi cuadrado*. El valor de significancia estadística fue establecido en un valor $p < 0.005$. El manuscrito no se detalla si el análisis fue planificado por intención a tratar o por protocolo, sin embargo, en los resultados se reporta que sólo los pacientes que tuvieron datos completos fueron incluidos en el análisis. Así, se analizaron 95 y 92 pacientes pertenecientes al brazo activo (hialuronato sódico) a las semanas nueve y 17 respectivamente y a todos los 30 pacientes del brazo control (placebo).

De relevancia para la pregunta PICO, los resultados reportados son los siguientes:

Porcentaje de respondedores:

Las tasas de mejora reportadas con el cuestionario PGA fueron de 61% para el grupo intervenido con hialuronato sódico (15% notoriamente mejorado, 18% moderadamente mejorado y 28% ligeramente mejorado) y 80% para el grupo intervenido con placebo (27% notoriamente mejorado, 23% moderadamente mejorado y 30% ligeramente mejorado). El valor p no se encuentra reportado en el manuscrito. No obstante, en este escenario puede prescindirse de su presencia pues, si se hubiese reportado significancia

⁸ La escala PGA mide la mejora general con la terapia. Es comúnmente utilizado como el desenlace primario en los ensayos clínicos de terapias para la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. La evaluación pregunta: "En comparación a cuando comenzó el estudio [tratamiento], ¿cómo calificaría sus síntomas de cistitis intersticial ahora?" La escala de siete puntos comprende puntajes a la izquierda y derecha del cero: notablemente mejorado, moderadamente mejorado, ligeramente mejorado, sin cambios (puntaje cero), un poco peor, moderadamente peor, y notablemente peor.

estadística ($p < 0.005$), tendríamos que las diferencias significativas para la mejoría de los síntomas favorecerían al placebo por sobre el hialuronato sódico. Si no se hubiese reportado significancia estadística ($p > 0.005$), se tendría que la instilación vesical con hialuronato sódico no ha sido estadística ni clínicamente mejor al efecto placebo, y que, en el mejor de los casos, no se observa diferencia. Así, en ambos escenarios, este ensayo clínico aleatorizado no ha podido demostrar que el hialuronato sódico sea diferente (o mejor) al placebo en términos de eficacia clínica medida por la mejora en los síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa reportada por los pacientes.

En cuanto al mantenimiento de la respuesta durante el seguimiento, se tiene que a la décimo tercera semana las tasas de mejora decayeron levemente a ~55% en el grupo intervenido con hialuronato sódico y decayeron levemente también a ~75% en el grupo intervenido con placebo (tampoco se ha reportado valor p , sin embargo, siguiendo la lógica del párrafo anterior, este no es necesario para inferir que el hialuronato sódico sea diferente o mejor que placebo). A la décimo séptima semana (después de ocho semanas sin tratamiento) se observó que las tasas de mejoras fueron casi idénticas: 51% en el grupo intervenido con hialuronato sódico y 50% en el grupo intervenido con placebo (tampoco se ha reportado valor p). En cuanto a este último escenario tan solo podemos afirmar que existe incertidumbre acerca si el hialuronato sódico es diferente a placebo.

Frecuencia, urgencia urinaria y nocturia:

El manuscrito reporta de manera narrativa que no se observaron diferencias significativas entre el hialuronato sódico y el placebo para la mejora de los síntomas de frecuencia y urgencia urinarias ni tampoco para nocturia.


Dolor:

El manuscrito reporta de manera narrativa que no la mejoría del dolor fue estadísticamente mejor para los pacientes intervenidos con hialuronato sódico a la décimo séptima semana. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución debido a que no se han reportados los resultados mejoría del dolor a las semanas novena y décimo tercera. Este reporte selectivo genera suspicacias debido a que se ha evidenciado que en cuanto a la mejora global de síntomas de cistitis intersticial medidas con el cuestionario PGA, el hialuronato sódico no pudo demostrar ser diferente ni mejor que el placebo a las semanas novena y décimo tercera. Como se ha observado con el cuestionario PGA, a la semana décimo séptima se diluyen los efectos tanto del hialuronato sódico como del placebo (pero se diluyen en mayor proporción los de placebo), debido a este fenómeno, puede ser plausible que las diferencias significativas que favorecen al hialuronato sódico frente a placebo en términos de mejora del dolor, sean debido a error aleatorio o chance. Además, si tomamos en consideración el pequeño tamaño de muestra de este estudio, las probabilidades de que los resultados observados para dolor a la décimo séptima semana sean debidos a chance es aún mas grande.


Seguridad:

El manuscrito reporta un único evento adverso. Se trata de un episodio de hospitalización debido a dolor vesical severo en un paciente perteneciente al grupo intervenido con hialuronato sódico. Este evento ha sido catalogado por los autores como evento adverso serio.

En cuanto al riesgo de sesgo, el manuscrito no reporta si es que este ensayo clínico tuvo cegamiento de los médicos tratantes o de los evaluadores de desenlace. Tampoco se reportan los métodos para preservar ocultamiento de la asignación. En cuanto a la pérdida de seguimiento, de los datos reportados en los resultados se tiene que hubo una pérdida de seguimiento del 5% a la novena semana y de 8% a la semana 17 en el grupo intervenido con hialuronato sódico. El grupo intervenido con placebo no tuvo pérdida del seguimiento. Esta pérdida de seguimiento exclusiva en el brazo activo (hialuronato sódico) llama poderosamente la atención, pues el manuscrito reporta un evento adverso serio en un paciente perteneciente al grupo intervenido con hialuronato sódico, pero no reportar otros eventos adversos de menor intensidad. Esta falta de reporte de eventos adversos sumado a la pérdida de seguimiento exclusiva en el brazo control deja abierta la posibilidad de que pudiesen existir inconvenientes con la seguridad de las instilaciones vesicales con hialuronato sódico. Sin embargo, debido a la falta de información, las conjeturas acerca de la seguridad de esta tecnología deberán ser estudiadas en futuros ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño.



Las fortalezas de este estudio radican en su naturaleza multicéntrica, un grupo control con placebo y un seguimiento clínico hasta 17 semanas (ocho semanas después de haber recibido la última instilación vesical). Las limitaciones de este estudio fueron un riesgo de sesgo no claro debido a la falta de reporte de cegamiento de los médicos tratantes y evaluadores de desenlace, así como incertidumbre acerca del ocultamiento de la asignación. Otras limitaciones importantes son una pérdida de seguimiento exclusiva en el grupo intervenido con hialuronato sódico que genera interrogantes acerca de la seguridad, e indicios de un reporte selectivo de desenlaces (i.e. publicar los resultados de la mejora del dolor tan solo a la décimo séptima semana cuando se evidencia una dilución del efecto terapéutico en ambos grupos). El manuscrito no reporta las fuentes de financiamiento del estudio.




Con todo lo anterior, podemos concluir que este estudio es el único ensayo clínico publicado en la literatura que evalúa la eficacia clínica del tratamiento intravesical con hialuronato sódico frente a placebo. Este estudio no ha podido demostrar que el hialuronato sódico sea diferente o mejor que placebo para el tratamiento de los síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Además, este estudio genera interrogantes acerca de la seguridad de las instilaciones con ácido hialurónico las cuales necesitan ser clarificadas en estudios posteriores.


V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone un análisis de la mejor evidencia disponible a la fecha (febrero 2019) respecto a la eficacia y seguridad del uso de hialuronato sódico intravesical en comparación con placebo para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa refractario a tratamiento de primera línea (terapia no-farmacológica).

La cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa es una enfermedad crónica cuyos mecanismos de fisiopatología aún se encuentran en estudio, por lo tanto, es de difícil manejo. Se caracteriza por dolor pélvico o vesical y síntomas urinarios como urgencia miccional, frecuencia miccional incrementada, nocturia, ardor o disuria. Estos síntomas imponen una carga que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes (Cervigni 2015).



En la actualidad existen diferentes alternativas de tratamiento y hasta seis líneas para el manejo escalonado de esta condición (P. M. Hanno et al. 2018). Actualmente en EsSalud, se viene manejando a los pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa con terapia de primera línea (i.e. modificación dietética, entrenamiento vesical, manejo del estrés, etc). La segunda línea de tratamiento contempla la administración de fármacos vía oral como amitriptilina, polisulfato de pentosano o sildenafil. No obstante, el registro sanitario de amitriptilina y de sildenafil no consigna dentro de las indicaciones de uso el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, por lo cual, bajo la normativa legal vigente⁹, estos medicamentos no podrían ser utilizados dentro del país para tratar esta condición. Por otro lado, el polisulfato de pentosano no se encuentra disponible para comercialización en el Perú.



Así, existe un vacío terapéutico en EsSalud para el manejo de los pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa que no han presentado mejoría de sus síntomas con el tratamiento de primera línea (terapia no-farmacológica). Por este motivo, los médicos especialistas en urología del HNGAI han solicitado al IETSI la evaluación del hialuronato sódico intravesical como alternativa terapéutica. El hialuronato sódico es un glicosaminoglicano que naturalmente forma parte de la superficie del uroepitelio vesical (Wyndaele et al. 2018). Esta tecnología forma parte las alternativas terapéuticas correspondientes al tratamiento de tercera línea para cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa (P. M. Hanno et al. 2018) y su acción terapéutica se basa en la teoría de que las instilaciones intravesicales con hialuronato sódico pueden reemplazar el contenido deficiente de glicosaminoglicanos del urotelio, la cual se cree que es deficiente en los pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa (Wyndaele et al. 2018).

Históricamente, el uso del hialuronato sódico se encuentra basado en experiencia clínica y en estudios observacionales no comparativos de pequeños tamaños de muestra (Engeler et al. 2018). Además de ello, muchos autores consideran que la evidencia concerniente a su eficacia clínica continúa siendo controversial a la fecha (Lazzeri et al. 2016). Así, considerando el vacío terapéutico existente en la institución y ante la solicitud

⁹ Ley N°29459 "Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios"

de inclusión del hialuronato sódico intravesical al catálogo de bienes de EsSalud para ser utilizado en el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome doloroso vesical, se decide realizar una evaluación de tecnología sanitaria que valore la eficacia y seguridad del hialuronato sódico frente a placebo.

Para este fin, se ha realizado una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemática de la evidencia hecho por pares. Así, se han incluido tres GPC que proveen lineamientos para el manejo de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, dos ETS y un ECA que responden a la pregunta PICO (TABLA 1).

Una de las GPC (Philip Hanno et al. 2011; P. M. Hanno et al. 2015) no menciona entre sus recomendaciones al hialuronato sódico. Como ya se ha explicado anteriormente, esto es debido a que el hialuronato sódico intravesical no recibió aprobación de por la FDA para su comercialización en los Estados Unidos. Las otras dos GPC (Cox et al. 2016; Engeler et al. 2018) recomiendan de manera débil considerar el hialuronato sódico intravesical como alternativa terapéutica solo cuando otras estrategias menos invasivas no han podido producir una mejora en los síntomas. La evidencia en la que se basan estas recomendaciones es en líneas generales casi la misma para las tres GPC: meta-análisis de estudios observacionales no comparativos (Barua et al. 2016; Pyo and Cho 2016) y estudios observacionales de pequeños tamaños de muestra y naturaleza no comparativa (Hung et al. 2014; C. R. Riedl et al. 2008; Morales, Emerson, and Nickel 1997; Kallestrup et al. 2005). Cabe señalar que una de las GPC (Cox et al. 2016) señala la existencia de dos ECA culminados pero no publicados que no pudieron demostrar superioridad del hialuronato sódico frente a placebo. Este punto se desarrollará mas adelante.

Una de las ETS (CADTH 2017) incluidas en el presente documento no emitió conclusiones ni recomendaciones acerca del uso de hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticia/síndrome de vejiga dolorosa. Esta ETS únicamente presentó evidencia proveniente de dos GPC (Cox et al. 2016; RCOG 2017) que presentan recomendaciones débiles acerca del uso de hialuronato sódico basadas en evidencia de baja calidad, dos meta-análisis de estudios observacionales (Barua et al. 2016; Pyo and Cho 2016), dos revisiones sistemáticas narrativas (Pazin et al. 2016; Han et al. 2015), un ECA que comparó dos modalidades distintas de instilación de ácido hialurónico (O. Gölpinar et al. 2014), y una evaluación económica realizada en Austria que comparó la costo-efectividad de distintos tratamientos para cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, varios de los cuales no se encuentran disponibles en el Perú. La segunda ETS (Donato et al. 2017) considera que el hialuronato sódico podría disminuir los síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Sin embargo, esta conclusión se encuentra basada en una de las revisiones sistemáticas (Pyo and Cho 2016) incluidas por CADTH, un ECA que no encontró diferencias significativas entre la instilación vesical con hialuronato sódico frente a la instilación con otro agente (Ö. Gölpinar et al. 2018) y cuatro GPC (Philip Hanno et al. 2011; Engeler et al. 2018; RCOG 2017; Cox et al. 2016) que no mencionan al hialuronato sódico o lo recomiendan de manera débil. En ese sentido, la evidencia incluida en estas dos ETS solo parece señalar de manera descriptiva que existe incertidumbre acerca del beneficio clínico del hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa.

Finalmente, el ECA (C. Riedl and Morales 2018) incluido en el presente documento no ha podido demostrar que el uso de ácido hialurónico intravesical sea diferente o mejor al uso de placebo en términos de mejora de los síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Tampoco ha sido diferente ni mejor en aliviar los síntomas de nocturia, frecuencia y urgencia urinarias. Este ECA no consideró dentro de sus desenlaces evaluables aquellos eventos relacionados con la seguridad del hialuronato sódico, si embargo, se reportó un evento adverso serio de hospitalización debido a dolor vesical severo en un paciente perteneciente al grupo de hialuronato sódico. A esto se suma una pérdida de seguimiento del 8% exclusivamente en el grupo intervenido con hialuronato sódico mientras que en el grupo placebo no hubo pérdida de seguimiento. Así, estos datos generan incertidumbre acerca de la seguridad de esta tecnología. Este estudio es el único ensayo clínico aleatorizado publicado a la fecha que evalúa la eficacia clínica del hialuronato sódico frente a placebo. Tomando como base sus resultados, se puede afirmar que el perfil de riesgo beneficio del hialuronato sódico tiende a ser desfavorable pues esta tecnología carece de un beneficio clínico demostrable y el perfil de seguridad necesita ser estudiado en futuros ensayos clínicos para obtener un panorama más certero.

Al respecto, existen numerosos reportes en la literatura (Madersbacher, van Ophoven, and van Kerrebroeck 2013; Cervigni 2015; Chintea and Belal 2013; Lazzeri et al. 2016; P. M. Hanno et al. 2018; Philip Hanno 2010; Cox et al. 2016) que reportan la existencia de dos ECA culminados, pero no publicados. Se trata de un estudio realizado por la farmacéutica Bioniche Life Science Inc., y otro realizado por la farmacéutica Seikagaku Corporation los cuales fueron presentados en conferencias científicas en los años 2003 y 2004 respectivamente. Estos ECA fueron estudios multicéntricos que fueron realizados con la intención de obtener aprobación para comercialización en los Estados Unidos pero que reportaron no haber encontrado diferencias significativas entre el tratamiento intravesical con hialuronato sódico (dosis de 40mg en el primer ECA y 200mg en el segundo) y el placebo (P Hanno et al. 2005). Así, el hialuronato sódico no ha sido aprobado por la FDA en ninguna de estas dos dosis.

A pesar de que no existe evidencia de que el hialuronato sódico sea diferente o mejor que el placebo para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, esta tecnología continúa siendo utilizada en algunos sistemas de salud. Como ya se conoce, el sustento de esta práctica radica en resultados provenientes en su mayoría de estudios observacionales no comparativos de pequeños tamaños de muestra y que carecen en su mayoría de un tiempo de seguimiento clínico. Algunos autores (Propert et al. 2002) han enfatizado el riesgo de interpretar los datos de los estudios de este tipo de estudios, que representan la mayoría de la información publicada sobre el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Estos autores destacan los riesgos del sesgo de selección, los problemas de no tener un control con placebo y la importancia de considerar la variabilidad de los síntomas a lo largo del tiempo. El efecto placebo puede ser muy poderoso, por ejemplo, el porcentaje citado de respondedores a placebo en la población varía entre 0-100% (P Hanno et al. 2005). Las tasas de buenos resultados no reproducibles en ensayos clínicos aleatorizados pueden relacionarse con una combinación de la historia natural de la enfermedad y el efecto placebo. No se puede suponer que un tratamiento cuya tasa de respuesta es más de un tercio en estudios observacionales no comparativos es mejor que el placebo (Turner et al. 1994) Sin embargo, esto no es para desestimar los beneficios positivos del efecto placebo, también

denominado "bienestar recordado" (Benson and Friedman 1996). El efecto placebo es crucial en el tratamiento del dolor, ya que tiene una contrapartida fisiológica para disminuir la actividad cerebral en regiones sensibles al dolor, como el tálamo, la ínsula y la corteza cingulada anterior (Wager et al. 2004). El efecto placebo es virtualmente gratuito, requiriendo solo la inversión del médico y el paciente. De ahí se desprende la importancia de basar la toma de decisiones, dentro de lo posible, en ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo (cuando, como en el caso de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, no existe un estándar de tratamiento). Idealmente, no se debería elegir una intervención terapéutica (que viene acompañada de gastos de inversión y potenciales efectos secundarios) en ausencia del conocimiento de que el efecto de esta intervención es adicional al efecto placebo y no se encuentra enmascarado por él.

Finalmente, se puede concluir que el cuerpo de evidencia incluido en el presente documento, e incluso aquella que no se encuentra publicada, parece confirmar que el uso histórico del hialuronato sódico se encuentra basado en evidencia de muy baja calidad proveniente de estudios observacionales no comparativos de pequeño tamaño de muestra (Engeler et al. 2018) a pesar que no existe realmente un sustento clínico ni epidemiológico que pueda demostrar que el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa con hialuronato sódico sea diferente o superior al placebo. Además, de la evidencia aquí presentada, no es posible estimar con certidumbre la verdadera magnitud de la seguridad del hialuronato sódico intravesical, pues tan solo un estudio ha reportado un evento adverso serio de manera descriptiva.

Bajo esta perspectiva el perfil de costo-oportunidad del hialuronato sódico es desfavorable. Esto viene dado por la ausencia de un beneficio clínico neto en comparación a placebo y la incertidumbre acerca de su seguridad frente a una inversión significativa de recursos que pudiesen ser utilizados en financiar otras tecnologías que hayan demostrado un beneficio clínico contundente y relevante para los asegurados de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone un análisis la mejor evidencia disponible a la fecha (febrero 2019) respecto a la eficacia y seguridad del uso de hialuronato sódico para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa en comparación con placebo.
- La cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa es una enfermedad crónica debilitante caracterizada por dolor vesical o pélvico y síntomas urinarios en ausencia de infección del tracto urinario. A la fecha, existe un consenso general acerca del uso escalonado de algunas tecnologías e intervenciones terapéuticas que pudieran ayudar al manejo de la cistitis intersticial/síndrome. De esta manera se tienen seis líneas de tratamiento, la primera consiste en el manejo con terapias no farmacológicas, la segunda línea se basa en la administración de agentes farmacológicos vía oral, la tercera línea contempla la administración de terapias intravesicales y finalmente las últimas líneas de tratamiento consisten en intervenciones de último recurso con escasa evidencia y alta probabilidad de producir efectos adversos.
- Actualmente los pacientes de EsSalud con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa son tratados con terapia de primera línea (no-farmacológica). En cuanto a la terapia de segunda línea, existen en la institución algunos agentes farmacológicos vía oral que pertenecen a esta categoría, no obstante, su registro sanitario no consigna dentro de las indicaciones de uso el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa (fuera de etiqueta), por lo cual, bajo la normativa legal vigente, estos medicamentos no podrían ser utilizados dentro del país para tratar esta condición.
- Tomando en cuenta a los pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa que no han presentado mejoría de sus síntomas con el tratamiento de primera línea (terapia no-farmacológica, se tiene un vacío terapéutico en EsSalud para el manejo de). En consecuencia, los médicos especialistas del servicio de urología del HNGAI han solicitado al IETSI la evaluación del hialuronato sódico intravesical como alternativa terapéutica para este grupo de pacientes.
- Como producto de una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección de la evidencia, se han incluido tres guías de práctica clínica (GPC), dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que respondieron a la pregunta PICO.
- Una de las GPC (American Urological Association) no menciona entre sus recomendaciones al hialuronato sódico debido a que esta tecnología no tiene aprobación de por la FDA para su comercialización en los Estados Unidos. Las otras dos GPC (Canadian Urological Association y European Association of Urology) recomiendan de manera débil considerar el hialuronato sódico intravesical como alternativa terapéutica solo cuando otras estrategias menos invasivas no han



podido producir una mejora en los síntomas. Una de las GPC (Canadian Urological Association) informa sobre la existencia de dos ECA culminados, pero no publicados que no pudieron demostrar superioridad del hialuronato sódico frente a placebo.

- Una de las ETS (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) incluidas en el presente documento no emitió conclusiones ni recomendaciones acerca del uso de hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. La segunda ETS (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria) considera que el hialuronato sódico podría disminuir los síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Sin embargo, esta conclusión se encuentra basada en una revisión sistemática de estudios observacionales no comparativos de pequeño tamaño, un ECA que no encontró diferencias significativas entre la instilación vesical con hialuronato sódico frente a la instilación con otro agente intravesical y cuatro GPC que no mencionan al hialuronato sódico o lo recomiendan de manera débil. Así la evidencia proveniente de estas dos ETS señala de manera descriptiva que existe incertidumbre acerca del beneficio clínico del hialuronato sódico para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa.
- El ECA en el presente documento reportó resultados que indicaron que el uso de ácido hialurónico no fue diferente al uso de placebo en términos de mejora general de los síntomas de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Esta tecnología tampoco fue diferente ni mejor en comparación con placebo para aliviar los síntomas de nocturia, frecuencia y urgencia urinarias. Además, se reportó un evento adverso serio de hospitalización debido a dolor vesical severo en un paciente perteneciente al grupo de hialuronato sódico y una pérdida de seguimiento del 8% exclusivamente en el grupo intervenido con hialuronato sódico mientras que en el grupo placebo no hubo pérdida de seguimiento. Tomando como base los resultados de este estudio, se tiene que el perfil de riesgo beneficio del hialuronato sódico tiende a ser desfavorable pues esta tecnología no ha demostrado un beneficio clínico superior al placebo y el perfil de seguridad necesita ser estudiado en futuros ensayos clínicos para obtener un panorama más certero.
- De manera adicional, se ha encontrado que numerosos autores reportan la existencia de dos ECA culminados, pero no publicados que evaluaron la eficacia clínica del hialuronato sódico frente al placebo. Se trata de un estudio realizado por la farmacéutica Bioniche Life Science Inc., y otro realizado por la farmacéutica Seikagaku Corporation los cuales fueron presentados en conferencias científicas en los años 2003 y 2004 respectivamente. Estos ECA fueron estudios multicéntricos que fueron realizados con la intención de obtener aprobación para comercialización en los Estados Unidos en los cuales no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento intravesical con hialuronato sódico (dosis de 40mg en el primer ECA y 200mg en el segundo) y el placebo. Así, el hialuronato sódico no ha sido aprobado por la FDA en ninguna de estas dos dosis.
- Así, el cuerpo de evidencia aquí presentado indica que el hialuronato sódico no es mejor que el placebo para el tratamiento de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa. Además, se hace evidente una incertidumbre acerca de la seguridad de



esta tecnología pues tan solo un estudio clínico controlado ha reportado un evento adverso y a la fecha (julio 2019) no se han encontrado otro tipo de estudios semejantes que evalúen su seguridad.

- Por lo tanto, debido a la incertidumbre acerca de la existencia de un beneficio clínico y al costo del hialuronato sódico intravesical, a la fecha y con la evidencia científica disponible al momento, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para el contexto de EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso del hialuronato sódico 40mg/50ml para tratamiento de pacientes con cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa.



VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera frente a la aparición de nueva evidencia científica proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, de buena calidad metodológica que puedan aportar información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de tecnologías innovadoras que puedan ser útiles en el tratamiento de la cistitis intersticial/síndrome de vejiga intersticial refractario a tratamiento de primera línea (no farmacológico)

En ese sentido se recomienda a los médicos especialistas continuar con la estrategia de tratamiento actualmente disponible en EsSalud (tratamiento no farmacológico) y buscar otras alternativas terapéuticas basadas en evidencia para el manejo de cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa que se encuentren disponibles para su uso tanto comercialmente como dentro del marco normativo sanitario del Perú.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arance, I., F. Ramón de Fata, J. C. Angulo, C. González-Enguita, C. Errando, J. M. Cozar, and M. Esteban. 2013. "Evidencia Disponible Relativa a La Eficacia de Diferentes Agentes Endovesicales Restituidores de Glucosaminoglicanos Empleados En Cistitis Intersticial." *Actas Urológicas Españolas* 37 (2): 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2012.10.002>.
- Barua, Jayanta M., Ignacio Arance, Javier C. Angulo, and Claus R. Riedl. 2016. "A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Intravesical Therapy for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis." *International Urogynecology Journal* 27: 1137–47. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2890-7>.
- Benson, H., and R. Friedman. 1996. "Harnessing the Power of the Placebo Effect and Renaming It 'Remembered Wellness.'" *Annual Review of Medicine* 47: 193–99. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.193>.
- Berry, Sandra H., Marc N. Elliott, Marika Suttorp, Laura M. Bogart, Michael A. Stoto, Paul Eggers, Leroy Nyberg, and J. Quentin Clemens. 2011. "Prevalence of Symptoms of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis Among Adult Females in the United States." *The Journal of Urology* 186 (2): 540–44. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.132>.
- CADTH. 2017. "Sodium Hyaluronic Acid for the Treatment of Interstitial Cystitis: Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines." <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/hlts/2017/RB1077%20Cystistat%20or%20Bladder%20Instillations%20Final.pdf>.
- Cervigni, Mauro. 2015. "Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Glycosaminoglycans Replacement Therapy." *Translational Andrology and Urology* 4 (6): 638–42. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.11.04>.
- Chintea, Costin L., and Mohammed Belal. 2013. "Is There Enough Evidence for the Use of Intravesical Instillations of Glycosaminoglycan Analogues in Interstitial Cystitis?" *BJU International* 111 (2): 192–93. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11635.x>.
- Cox, Ashley, Nicole Golda, Genevieve Nadeau, J. Curtis Nickel, Lesley Carr, Jacques Corcos, and Joel Teichman. 2016. "CUA Guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome." *Canadian Urological Association Journal* 10 (5–6): E136–55. <https://doi.org/10.5489/cuaj.3786>.
- Dicenso, Alba, Liz Bayley, and R. Brian Haynes. 2009. "Assessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model." *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.
- Donato, M., A. Bardach, A. Pichon-Riviere, F. Agustovski, S. Garcia Marti, A. Alcaraz, and A. Ciapponi. 2017. "Ácido Hialurónico Intravesical En El Síndrome de Vejiga Dolorosa/Cistitis Intersticial - Informe de Respuesta Rápida N 585."
- Ellis, Paul D. 2010. *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*. Cambridge University Press.
- Engeler, D, A. Baranowski, J. Borovicka, A. Cottrell, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, E. J. Messelink, A. van Ophoven, and Y. Reisman. 2018. "Chronic Pelvic Pain." European Association of Urology. 2018. https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#note_418.
- Gülpınar, Ömer, Barış Esen, Aytaç Kayış, Mehmet İker Gökçe, and Evren Süer. 2018. "Clinical Comparison of Intravesical Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Therapies in the Treatment of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis." *Neurourology and Urodynamics* 37 (1): 257–62. <https://doi.org/10.1002/nau.23284>.



- Gölpinar, Omer, Ahmet Hakan Halloğlu, Mehmet Ilker Gökce, and Nihat Arkan. 2014. "Instillation of Hyaluronic Acid via Electromotive Drug Administration Can Improve the Efficacy of Treatment in Patients With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Randomized Prospective Study." *Korean Journal of Urology* 55 (5): 354–59. <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.5.354>.
- Han, Xiao-Min, Xin-Hua Wu, Bing Li, Feng Pan, Wen-Cheng Li, Shu-Lan Liu, Fu-Qing Zeng, and Min Chen. 2015. "The Effects of Intravesical Therapy with Hyaluronic Acid for Painful Bladder Syndrome: Preliminary Chinese Experience and Systematic Review." *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 54 (3): 240–47. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.09.007>.
- Hanno, P, A Baranowski, M Fall, J Gajewski, J Nordling, L Nyberg, V Ratner, et al. 2005. "Painful Bladder Syndrome (Including Interstitial Cystitis)." In *Incontinence*, 3rd ed., 1456–1520. Paris: Health Publications.
- Hanno, Philip. 2010. "Editorial Comment." *Urology* 75 (3): 550–51; author reply 551. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.10.028>.
- Hanno, Philip, David Allen Burks, J. Quentin Clemens, Roger R. Dmochowski, Deborah Erickson, Mary Pat Fitzgerald, John B. Forrest, et al. 2011. "AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome." *The Journal of Urology* 185 (6): 2162–70. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.064>.
- Hanno, Philip M., Deborah Erickson, Robert Moldwin, and Martha M. Faraday. 2015. "Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: AUA Guideline Amendment." *The Journal of Urology*, May. <https://www.jurology.com/doi/abs/10.1016/j.juro.2015.01.086>.
- Hanno, Philip M., Jørgen Nordling, David R. Staskin, Alan J. Wein, and Jean Jacques Wyndaele. 2018. *Bladder Pain Syndrome – An Evolution*. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-61449-6>.
- Hung, Man-Jung, Tsung-Hsien Su, Yi-Hao Lin, Wen-Chu Huang, Tzu-Yin Lin, Chun-Shuo Hsu, Fei-Chi Chuang, Ching-Pei Tsai, Pao-Sheng Shen, and Gin-Den Chen. 2014. "Changes in Sexual Function of Women with Refractory Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome after Intravesical Therapy with a Hyaluronic Acid Solution." *The Journal of Sexual Medicine* 11 (9): 2256–63. <https://doi.org/10.1111/jsm.12507>.
- Interstitial Cystitis Association. 2015. "4 to 12 Million May Have IC - ICA - McLean, VA." Interstitial Cystitis Association. 2015. <https://www.ichelp.org/about-ic/what-is-interstitial-cystitis/4-to-12-million-may-have-ic/>.
- Kallestrup, Else B., Steinunn S. Jorgensen, Jorgen Nordling, and Tage Hald. 2005. "Treatment of Interstitial Cystitis with Cystistat: A Hyaluronic Acid Product." *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 39 (2): 143–47.
- Lai, Ming-Chih, Yuh-Chen Kuo, and Hann-Chong Kuo. 2013. "Intravesical Hyaluronic Acid for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Comparative Randomized Assessment of Different Regimens." *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association* 20 (2): 203–7. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03135.x>.
- Lazzeri, Massimo, Rodolfo Hurlle, Paolo Casale, Nicolò Maria Buffi, Giovanni Lughezzani, Girolamo Fiorini, Roberto Peschechera, et al. 2016. "Managing Chronic Bladder Diseases with the Administration of Exogenous Glycosaminoglycans: An Update on the Evidence." *Therapeutic Advances in Urology* 8 (2): 91–99. <https://doi.org/10.1177/1756287215621234>.
- Liu, Long, Yanfeng Liu, Jianghua Li, Guocheng Du, and Jian Chen. 2011. "Microbial Production of Hyaluronic Acid: Current State, Challenges, and Perspectives." *Microbial Cell Factories* 10 (November): 99. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-99>.

- Madersbacher, Helmut, Arndt van Ophoven, and Philip E. V. A. van Kerrebroeck. 2013. "GAG Layer Replenishment Therapy for Chronic Forms of Cystitis with Intravesical Glycosaminoglycans—a Review." *Neurourology and Urodynamics* 32 (1): 9–18. <https://doi.org/10.1002/nau.22256>.
- Mahmoud, Mohamad S. 2011. "Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Reappraisal for the Clinician." *The Journal of Reproductive Medicine* 56 (9–10): 405–9.
- Merwe, Joop P. van de, Jørgen Nordling, Pierre Bouchelouche, Kirsten Bouchelouche, Mauro Cervigni, L. Kurosch Daha, Suzy Elneil, et al. 2008. "Diagnostic Criteria, Classification, and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: An ESSIC Proposal." *European Urology* 53 (1): 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.019>.
- Morales, A., L. Emerson, and J. C. Nickel. 1997. "Intravesical Hyaluronic Acid in the Treatment of Refractory Interstitial Cystitis." *Urology* 49 (5A Suppl): 111–13.
- O'Leary, M. P., G. R. Sant, F. J. Fowler, K. E. Whitmore, and J. Spolarich-Kroll. 1997. "The Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index." *Urology* 49 (5A Suppl): 58–63.
- Parsons, C. Lowell, and Vasiliki Tatsis. 2004. "Prevalence of Interstitial Cystitis in Young Women." *Urology* 64 (5): 866–70. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.06.044>.
- Pazin, Carolina, Andréia Moreira de Souza Mitidieri, Ana Paula Moreira Silva, Maria Beatriz Ferreira Gurian, Omero Benedicto Poli-Neto, and Julio Cesar Rosa-E-Silva. 2016. "Treatment of Bladder Pain Syndrome and Interstitial Cystitis: A Systematic Review." *International Urogynecology Journal* 27 (5): 697–708. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2815-5>.
- Porru, D., G. Campus, D. Tudino, E. Valdes, A. Vespa, R. M. Scarpa, and E. Usai. 1997. "Results of Treatment of Refractory Interstitial Cystitis with Intravesical Hyaluronic Acid." *Urologia Internationalis* 59 (1): 26–29. <https://doi.org/10.1159/000283012>.
- Propert, Kathleen Joy, Christopher Payne, John W. Kusek, and Leroy M. Nyberg. 2002. "Pitfalls in the Design of Clinical Trials for Interstitial Cystitis." *Urology* 60 (5): 742–48. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01775-2](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01775-2).
- Pyo, Jung-Soo, and Won Jin Cho. 2016. "Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome." *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology* 39 (4): 1618–25. <https://doi.org/10.1159/000447863>.
- RCOG. 2017. "Management of Bladder Pain Syndrome." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 124 (2): e46–72. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14310>.
- Riedl, Claus, and Alvaro Morales. 2018. "A Prospective Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study on the Efficacy of Intravesical Hyaluronan in Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis and Considerations for Designing Future Trials." 2 (1). <https://scientificliterature.org/Urology/Urology-18-120.pdf>.
- Riedl, Claus R., Paul F. Engelhardt, Kurosch L. Daha, Nike Morakis, and Heinz Pflüger. 2008. "Hyaluronan Treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome." *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction* 19 (5): 717–21. <https://doi.org/10.1007/s00192-007-0515-5>.
- Rovner, E., K. J. Propert, C. Brensinger, A. J. Wein, M. Foy, A. Kirkemo, J. R. Landis, J. W. Kusek, and L. M. Nyberg. 2000. "Treatments Used in Women with Interstitial Cystitis: The Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study Experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group." *Urology* 56 (6): 940–45.
- Shao, Yuan, Zhou-Jun Shen, Wen-Bin Rui, and Wen-Long Zhou. 2010. "Intravesical Instillation of Hyaluronic Acid Prolonged the Effect of Bladder

Hydrodistention in Patients with Severe Interstitial Cystitis." *Urology* 75 (3): 547–50. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.09.078>.

- Speer, Linda, and Neelam Bhamore. 2011. "Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome." *American Family Physician* 83 (10): 1175–81.
- Sporer, Scott M., Wayne G. Paprosky, and Michael R. O'Rourke. 2006. "Managing Bone Loss in Acetabular Revision." *Instructional Course Lectures* 55: 287–97.
- Turner, J. A., R. A. Deyo, J. D. Loeser, M. Von Korff, and W. E. Fordyce. 1994. "The Importance of Placebo Effects in Pain Treatment and Research." *JAMA* 271 (20): 1609–14.
- Wager, Tor D., James K. Rilling, Edward E. Smith, Alex Sokolik, Kenneth L. Casey, Richard J. Davidson, Stephen M. Kosslyn, Robert M. Rose, and Jonathan D. Cohen. 2004. "Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain." *Science (New York, N.Y.)* 303 (5661): 1162–67. <https://doi.org/10.1126/science.1093065>.
- Wyndaele, Jean Jacques J., Claus Riedl, Rajesh Taneja, Sándor Lovász, Tomohiro Ueda, and Mauro Cervigni. 2018. "GAG Replenishment Therapy for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis." *Neurourology and Urodynamics* 0 (0). <https://doi.org/10.1002/nau.23900>.



IX. ANEXO 1

Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Cochrane Database.

Base de Datos: PubMed			
Fecha de búsqueda: febrero 2019			
	Descripción	Términos de Búsqueda	Resultados
#1	Población	"cystitis, interstitial"[MeSH] OR "interstitial cystitis"[TIAB] OR "painful bladder syndrome"[TIAB] OR "bladder pain syndrome"[TIAB] OR "chronic pelvic pain" [TIAB] OR dysuria[TIAB] OR "Pelvic floor dysfunction"[TIAB] OR "nonbacterial cystitis"[TIAB] OR "hypersensitive bladder syndrome"[TIAB] OR "detrusor mastocytosis"[TIAB] OR "urgency-frequency syndrome"[TIAB] OR "urgency/frequency syndrome"[TIAB] OR "Pain, Pelvic"[TIAB] OR PBS/ IC[TIAB] OR IC/PBS[TIAB]	30670
#2	Intervención	"Hyaluronic Acid"[Mesh] OR hyaluronic[TIAB] OR hyaluronate*[TIAB] OR hyaluronan*[TIAB] OR cystistat [TIAB] OR hyacyst [TIAB]	11327
#3		#1 AND #2	123

Base de Datos: Cochrane Database			
Fecha de búsqueda: febrero 2019			
	Descripción	Términos de Búsqueda	Resultados
#1	Población e Intervención	"interstitial cistitis" AND "hyaluronate" OR "sodium hyaluronate" OR "hyaluronic acid"	32



X. ANEXO 2

Cuestionario de O' Leary – Saint que comprende los cuestionarios ICSI (Interstitial Cystitis Symptom Index), e ICPI (Interstitial Cystitis Problem Index) (O'Leary et al. 1997)

Síntomas de Cistitis Intersticial (ICSI)	
¿Cuántas veces ha sentido fuertes deseos de orinar sin advertencia?	
0	Casi nunca
1	Una de cada cinco veces
2	Menos de la mitad de las veces
3	Alrededor de la mitad de las veces
4	Más de la mitad de las veces
5	Casi siempre
¿Tiene Ud. que volver a orinar antes de las dos horas de haber orinado?	
0	Casi nunca
1	Una de cada cinco veces
2	Menos de la mitad de las veces
3	Alrededor de la mitad de las veces
4	Más de la mitad de las veces
5	Casi siempre
¿Cuántas veces se levanta a la noche para orinar?	
0	Casi nunca
1	Una de cada cinco veces
2	Menos de la mitad de las veces
3	Alrededor de la mitad de las veces
4	Más de la mitad de las veces
5	Casi siempre
¿Ha tenido dolor o ardor en su vejiga?	
0	Casi nunca
1	Una de cada cinco veces
2	Menos de la mitad de las veces
3	Alrededor de la mitad de las veces
4	Más de la mitad de las veces
5	Casi siempre

Problemas de Cistitis Intersticial (ICPI)	
Durante el último mes, señale cuál ha sido un problema para Ud.	
Orinar frecuentemente durante el día	
0	Sin problemas
1	Muy pocos problemas
2	Pocos problemas
3	Leves problemas
4	Grandes problemas
Levantarse en la noche para orinar	
0	Sin problemas
1	Muy pocos problemas
2	Pocos problemas
3	Leves problemas
4	Grandes problemas
Necesidad de orinar con un poco de apuro	
0	Sin problemas
1	Muy pocos problemas
2	Pocos problemas
3	Leves problemas
4	Grandes problemas
Ardor, dolor, molestias o presión en su vejiga	
0	Sin problemas
1	Muy pocos problemas
2	Pocos problemas
3	Leves problemas
4	Grandes problemas