

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL ÁCIDO HIALURÓNICO INTRAVESICAL PARA EL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS EN CISTOPATÍAS CRÓNICAS

Juan Boronat Catalá, Ana García Tello, Laura González Montes, Sonia Ruiz Graña, Diego Torres Pérez y Luis Llanes González.

Servicio de Urología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

Resumen.- INTRODUCCIÓN: Las cistopatías crónicas son una patología frecuente. El ácido hialurónico endovesical es una de las opciones terapéuticas para estos pacientes. Se pretende verificar la efectividad y seguridad del tratamiento con instilaciones intravesicales de ácido hialurónico en pacientes con síntomas vesicales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se presenta una serie de 32 pacientes que recibieron instilaciones intravesicales de ácido hialurónico. Se analizaron las características demográficas, tolerancia y complicaciones, y se compararon los síntomas antes y después del tratamiento. El alivio sintomático conseguido con el tratamiento se evaluó mediante la escala de impresión de mejoría global del paciente (PGH).

RESULTADOS: La mediana de edad fue de 74 años (IQR 60-78), siendo el 65,6% mujeres. La mediana de seguimiento fue 10 meses (IQR 7-14). Once pacientes fueron diagnosticados de cistitis rádica, 17 de síndrome de dolor vesical/cistitis intersticial (SDV/CI) y 4 de cistitis de repetición. Tras el tratamiento mejoraron los síntomas el 81,8% de los pacientes con cistitis rádica, el 82,3% de los pacientes con SDV/CI y el 75% de los pacientes con cistitis recurrentes. La incidencia de hematuria se redujo del 46,9% al 9,4% ($p < 0,001$), los síntomas de llenado del 62,5% al 12,5% ($p < 0,0001$), y el dolor de un 40,6% al 12,5% ($p = 0,004$). El 100% de los pacientes toleró bien el tratamiento y sólo se registraron 2 efectos adversos (infección del tracto urinario y retención aguda de orina). Durante el seguimiento un 65,6% mostró un control total de los síntomas y un 15,6% un control parcial, consiguiendo una respuesta mayor en el grupo de pacientes con hematuria (73,3%). El 61,3% de los pacientes percibió alivio de los síntomas tras el tratamiento según la escala PGH. El 88,9% mantiene la mejora de los síntomas al finalizar el seguimiento.

CONCLUSIÓN: El cido hialurónico intravesical es un tratamiento seguro y efectivo para los síntomas de llenado, hematuria y dolor en pacientes con cistopatas crónicas. Los pacientes con cistitis rádica parecen beneficiarse especialmente del tratamiento.

CORRESPONDENCIA



Juan Boronat Catala
Servicio de Urología
Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo km 12,5
28905 Getafe, Madrid (Espana)

juanboronatc@gmail.com

Aceptado para publicar: 14 de febrero 2021

Palabras clave: cido hialurónico. Cistitis. Tratamiento intravesical.

Summary.- INTRODUCTION: Chronic bladder disorders are a common condition. Endovesical hyaluronic acid is one of the therapeutic options for these patients. It is intended to verify the effectiveness and safety of treatment with intravesical instillations of hyaluronic acid in patients with bladder symptoms.

MATERIAL AND METHODS: We present a series of 32 patients who received intravesical instillations of hyaluronic acid. Demographic characteristics, tolerance, and complications were analyzed, and symptoms before and after treatment were compared. Symptomatic relief achieved with treatment was assessed using the Patient Global Improvement Impression Scale (PGH-I).

RESULTS: The median age was 74 years (IQR 60-78) and 65.6% were women. Median follow-up was 10 months (IQR 7-14). Eleven patients were diagnosed with radiotherapy-induced cystitis, 17 with bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC), and 4 with recurrent cystitis. After treatment, symptoms improved in 81.8% of patients with radical cystitis, 82.3% of patients with BPS/IC, and 75% of the patients with recurrent cystitis. The incidence of hematuria was reduced from 46.9% to 9.4% ($p < 0.001$), filling symptoms from 62.5% to 12.5% ($p < 0.001$), and pain from 40.6% to 12.5% ($p = 0.004$). 100% of the patients tolerated the treatment well and only 2 adverse effects were recorded (urinary tract infection and acute urine retention). During follow-up, 65.6% showed total control of symptoms and 15.6% partial control, achieving a greater response in the group of patients with hematuria (73.3%). 61.3% of the patients perceived relief of symptoms after treatment according to the PGH scale. 88.9% maintained symptomatic improvement at the end of the follow-up.

CONCLUSION: Intravesical hyaluronic acid is a safe and effective treatment for filling symptoms, hematuria, and pain in patients with chronic cystopathies. Patients with radiotherapy-induced cystitis seem to especially benefit from treatment.

Keywords: Hyaluronic acid. Cystitis. Intravesical therapy.

INTRODUCCIÓN

Las cistopatías crónicas son afecciones muy prevalentes en nuestro medio y que suponen un reto terapéutico para el urólogo. Entre las cistopatías más frecuentes se encuentra el síndrome de dolor vesical/cistitis intersticial (SDV/CI), la cistitis de repetición, y la cistitis hemorrágica post-radioterapia o cistitis rádica. El SDV/CI consiste en dolor crónico, presión o molestias pélvicas de más de 6 meses de evolución relacionados con la vejiga, asociados al menos a otro síntoma urinario como frecuencia o urgencia (1). La prevalencia estimada es de 10-530 casos/100.000 habitantes con amplias variaciones entre estudios según los criterios diagnósticos y la población estudiada (2). La cistitis de repetición se define como

2 episodios de infección del tracto urinario (ITU) no complicadas en 6 meses o 3 en un año. Aproximadamente el 50% de las mujeres padece una ITU a lo largo de su vida, y un 35% de las ITU recurren a los 3-6 meses (3,4). La cistitis rádica se da en un 5-10% de pacientes que han recibido radioterapia pélvica y se han reportado casos hasta 20 años después del tratamiento (5). Todas estas afecciones constituyen un importante volumen de las consultas en un servicio de Urología, tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y conllevan gran morbilidad asociada.

La fisiopatología de estas cistopatías es variada y compleja. No obstante, todas ellas tienen un factor común: un defecto en la capa de glucosaminoglicanos (GAG) que recubre el urotelio de la pared vesical, que origina la pérdida de su protección fisiológica y altera su permeabilidad. Esta deficiencia en la capa protectora permite el paso de diferentes componentes de la orina como iones, microorganismos y moléculas tóxicas al interior del urotelio, provocando fenómenos inflamatorios y de hipersensibilización a nivel local (6-9).

El ácido hialurónico es un proteoglicano natural que forma parte de la matriz extracelular de muchos tejidos, y constituye una parte importante de los GAG de la superficie vesical. Se cree que la aplicación intravesical de esta sustancia puede promover la reparación de esta capa de GAG, revirtiendo los síntomas que provoca su deterioro (10). Además el ácido hialurónico inhibe la degranulación de los mastocitos, cuya activación es un paso crucial en la patogénesis de la cistitis intersticial.

El ácido hialurónico se emplea en la práctica clínica en urología para el tratamiento sintomático de algunos tipos de cistitis. El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad del ácido hialurónico en el tratamiento de estas cistopatías.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a 32 pacientes que recibieron instilaciones intravesicales de ácido hialurónico entre septiembre de 2018 y enero de 2020. Se excluyeron del estudio los pacientes con cáncer de vejiga, cáncer ginecológico, litiasis vesical, infección urinaria activa, prolapso de órganos pélvicos, endometriosis y candidiasis vaginal. Para descartar estas patologías se emplearon la historia clínica, exploración física, urocultivos, cistoscopia, ecografía, flujometría y estudio urodinámico, individualizando las pruebas necesarias en cada paciente.

Todos los pacientes recibieron 4 instilaciones semanales durante el primer mes, y posteriormente entre 3-6 instilaciones mensuales según los requerimientos de cada uno. Se empleó una solución de 50 ml que contiene 0,16% (80mg/50ml) de hialuronato de sodio, preparada en una bolsa estéril de fácil aplicación (Instylan®, Presurgy España SL), realizando la infusión mediante cateterismo uretral con sonda de Foley.

Se recogió de la historia clínica la información sobre edad, paridad, antecedentes médicos y quirúrgicos, medicación habitual, síntomas y signos urológicos (frecuencia miccional diurna y nocturna, urgencia, incontinencia, disuria, dolor vesical, dolor pélvico, hematuria), cultivos de orina, consultas al servicio de Urgencias, transfusiones, resultados de pruebas de imagen y de laboratorio antes y después del tratamiento, así como las incidencias ocurridas durante las instilaciones, intolerancia, efectos adversos y complicaciones secundarias al tratamiento.

Se consideró buena tolerancia la ausencia de dolor, molestias u otros síntomas durante el procedimiento de aplicación de las instilaciones que provocara el cese inmediato de las mismas o de las sucesivas. Se estableció el control total como la desaparición de todos los síntomas estudiados, y el control parcial como la persistencia de menos del 50% de los síntomas tras el tratamiento. Los pacientes respondieron a la escala de impresión de mejoría global del paciente (PGI-I) (11) como método de evaluación retrospectivo de la valoración del efecto del tratamiento sobre el paciente. Consiste en una sola pregunta que solicita al paciente que clasifique el alivio obtenido con el tratamiento que sigue una escala de Likert de 7 puntos (Tabla I).

Análisis estadístico

Los datos recogidos se analizaron empleando el programa IBM® Statistics® SPSS 20. Las variables categóricas se muestran en valores absolutos y porcentajes y se compararon mediante el test de McNemar. Las variables continuas se expresan en media, mediana, desviación típica (DS) y rango, comprobando la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. El umbral de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características demográficas de la muestra se resumen en la Tabla II. En resumen, el 65,6% de los pacientes del estudio eran mujeres, con una mediana de edad de 74 (IQR 60-78) años. La mediana de seguimiento fue de 10 meses (IQR 7-14). Once pacientes (34,4%) fueron diagnosticados de cistitis rádica, 17 (53,1%) de SDV/CI y 4 (12,5%) de cistitis de repetición.

Al inicio del estudio 20 pacientes (62%) tenían síntomas de llenado. De entre todos los pacientes un 37,5% tenía frecuencia urinaria aumentada, un 43,8% nicturia, 40,6% urgencia miccional, 21,9% incontinencia y 43,8% disuria. Trece pacientes (40,6%) presentaron dolor abdominal, pélvico o uretral. Después del tratamiento la incidencia de síntomas de llenado se redujo de un 62,5% al 12,5% ($p < 0,001$), y el dolor de un 40,6% al 12,5% ($p = 0,004$). Solo uno de los pacientes diagnosticados de cistitis de repetición presentó nuevos episodios de ITU durante el seguimiento (3 episodios). En la tabla III se compara la presencia o ausencia de los síntomas estudiados antes y después del tratamiento.

Tabla I. Escala de impresión de mejoría global del paciente (PGI-I)

El PGI-I consiste en una sola pregunta que solicita al paciente que clasifique el alivio obtenido con el tratamiento que sigue según una escala de Likert de siete puntos:

Muchísimo mejor	1
Mucho mejor	2
Un poco mejor	3
Ningún cambio	4
Un poco peor	5
Mucho peor	6
Muchísimo peor	7

Tabla II. Características demográficas de la muestra.

	Muestra (n=32)
Edad (mediana, IQR)	74 (60-78)
Sexo (n, %)	
Hombres	11 (34,4%)
Mujeres	21 (65,6%)
IMC (mediana, IQR)	25,9 (24-30,6)
Paridad (mediana, IQR)	2 (1-4)
Menopausia (n, %)	17 (53,1%)
Diagnóstico (n, %)	
SDV/CI	17 (53,1%)
Cistitis rádica	11 (34,4%)
Cistitis repetición	4 (12,5%)

Al principio del estudio 15 pacientes (46,9%) tenían hematuria. De los pacientes con hematuria 10 (66,7%) eran hombres, 3 (20%) tomaban algún tratamiento anticoagulante y 3 (20%) recibían tratamiento antiagregante, y 10 de ellos (66,7%) habían recibido radioterapia (RT) pélvica (9 por cáncer de próstata y 1 por cáncer de cérvix), siendo la media de tiempo desde la RT hasta la aparición de los síntomas de 83 meses. Dos pacientes presentaron microhematuria, 5 pacientes hematuria macroscópica leve, 5 pacientes hematuria macroscópica con coágulos y 3 pacientes hematuria macroscópica anemizante que requirió resección transuretral (RTU) de vejiga hemostática. Todos los pacientes con hematuria por radioterapia habían acudido a urgencias en alguna ocasión por este motivo entre 1 y 9 veces (en total 35 consultas a urgencias), y 5 de ellos requirieron ingreso en una o varias ocasiones, recibiendo 4 pacientes transfusiones por anemización.

Después del tratamiento, la incidencia de hematuria se redujo del 46,9% al 9,4% ($p < 0,001$), y solo 3 pacientes han acudido de nuevo a urgencias un total de 4 veces, sin precisar ninguno de ellos ingreso hospitalario ni transfusión de sangre.

El 100% de los pacientes toleró bien el tratamiento. Sólo 2 pacientes tuvieron efectos adversos: infección del tracto urinario que precisó tratamiento antibiótico y retención aguda de orina que precisó sondaje vesical y se resolvió tras la retirada de la sonda a los 7 días.

Durante el seguimiento presentaron mejora objetiva de los síntomas el 81,8% de pacientes con cistitis rádica, el 82,3% de pacientes con SDV/CI y el 75% de pacientes con cistitis de repetición. La escala de impresión de mejora global del paciente (PGI-H) reflejó que el 61,3% de los pacientes percibió alivio de los síntomas tras el tratamiento, el 35,5% no percibió alivio, y un 3,2% se encontraba peor. Si analizamos las respuestas a dicha escala según las distintas patologías obtenemos que percibieron alivio de los síntomas un 90,9% de los pacientes con cistitis rádica, un 47,1% de pacientes con SDV/CI y un 25% de pacientes con cistitis de repetición.

El 65,6% de los pacientes mostró un control total de los síntomas y un 15,6% un control parcial. Se consiguió un control total de los síntomas en un 81,8% de los pacientes con cistitis rádica, en un 64,7% de los pacientes con SDV/CI y en el 25% de los pacientes con cistitis de repetición. La respuesta al tratamiento de los diferentes síntomas fue variable, consiguiendo un control total de los síntomas de hematuria en el 73,3% de los pacientes, de los síntomas de llenado en el 65% de los pacientes, y del dolor en el 53,8% de los pacientes. De los pacientes que obtuvieron mejora de los síntomas con el tratamiento, un 88,9% mantiene la mejora sin cambios al finalizar el

Tabla III. Síntomas de los pacientes antes y después de las instilaciones.

Variables	Antes	Después	p-valor
Frecuencia	12 (37,5%)	1 (3,1%)	0,001
Nicturia	14 (43,8%)	3 (9,4%)	0,001
Urgencia	13 (40,6%)	1 (3,1%)	<0,001
Incontinencia	7 (21,9%)	1 (3,1%)	0,031
Disuria	14 (43,8%)	2 (6,3%)	<0,001
Dolor	13 (40,6%)	4 (12,5%)	0,004
Hematuria	15 (46,9%)	3 (9,4%)	<0,001

seguimiento, y un 11,9% tuvo solo una mejoría temporal, volviendo a aparecer alguno de los síntomas durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento de las cistopatías crónicas es un continuo reto en las consultas de urología. Se han propuesto múltiples terapias, la mayoría de ellas orales e intravesicales, pero la evidencia que existe sobre el tratamiento es escasa. En nuestro estudio hemos comprobado que existe una mejoría significativa después del tratamiento con instilaciones vesicales de ácido hialurónico, tanto de los síntomas de llenado como del dolor y la hematuria.

El síntoma que mejor respondió al tratamiento fue la hematuria. En nuestra serie la mayoría de pacientes con hematuria (66,7%) fueron diagnosticados de cistitis rádica tras excluir otras posibles causas. Son varios los estudios que ya han demostrado la eficacia de esta terapia en la cistitis hemorrágica postradioterapia. En 2011 Shao et al. demostraron con un estudio aleatorizado de 36 pacientes que el ácido hialurónico intravesical era igual de efectivo que la cámara hiperbárica, obteniendo una respuesta completa al tratamiento del 87,5% de los pacientes que recibieron ácido hialurónico (12). Ese mismo año Sommariva et al. también observaron una mejora sustancial del dolor en un estudio con 69 pacientes con cistitis rádica (reducción media de -7,7 puntos en la escala visual analógica -EVA- del dolor después de las instilaciones) (13). Y más recientemente Martínez-Rodríguez et al. lograron un control de la hematuria durante al menos 6 meses en el 55% de una serie de 20 pacientes con cistitis rádica (14).

También observamos una mejora significativa de los síntomas asociados a cistitis intersticial. La efectividad del ácido hialurónico intravesical en el tratamiento de la cistitis intersticial ha sido ampliamente estudiada desde hace años (2,10,15-22). Nuestros hallazgos son muy similares a los de Daha et al. que describieron una mejora de los síntomas del 80% en un grupo de 48 pacientes tras 10 semanas de instilaciones de ácido hialurónico (15). Figueiredo et al. estudiaron a 18 pacientes con síndrome de vejiga dolorosa y obtuvieron una reducción de los síntomas a la mitad y una mejora significativa de los parámetros urodinámicos tras el tratamiento (16). Recientemente Akbay et al. demostraron en un estudio con 54 pacientes con cistitis intersticial una reducción del 55% en la EVA del dolor (20). Liang et al. compararon los síntomas, la EVA del dolor y los resultados de la escala de depresión HADS antes y después del tratamiento con ácido hialurónico en un

grupo de 30 pacientes con cistitis intersticial comparado con un grupo control de 30 pacientes sanas, observando una mejora de los síntomas urinarios (frecuencia, nicturia, urgencia y dolor) en el 73% de las pacientes a los 6 meses del tratamiento, similar a lo observado en nuestro estudio (21).

Existe poca literatura sobre la efectividad del ácido hialurónico en el tratamiento de las ITU de repetición, si bien algunos autores ya han descrito una reducción en los episodios de ITU en los pacientes tratados con este producto (2,8). En nuestro estudio observamos una menor incidencia de cistitis durante el seguimiento, no obstante, el número de pacientes incluidos con este diagnóstico fue muy escaso.

Finalmente, la tolerancia al tratamiento fue excelente (100%) igual que en otros estudios (2,10,15,16) y solo 2 pacientes tuvieron efectos adversos. Los resultados de la escala PGI-I mostraron que un 61,3% de los pacientes percibió alivio sintomático con el tratamiento, respondiendo el 48,4% encontrarse mucho mejor o muchísimo mejor.

Las limitaciones de nuestro estudio son el carácter retrospectivo y el pequeño tamaño muestral, con el riesgo que ello supone de un bajo poder estadístico, y la falta de comparación con otros agentes intravesicales.

CONCLUSIONES

El tratamiento intravesical con ácido hialurónico mejora los síntomas de pacientes con cistitis intersticial y cistitis rádica de forma significativa, siendo además muy bien tolerado y con una tasa de reacciones adversas muy baja. En nuestra serie los pacientes con cistitis rádica mostraron una respuesta muy significativa al tratamiento, por lo que debera considerarse como una alternativa en el tratamiento de esta patología. No queda claro con la muestra estudiada el papel que pueda tener en el tratamiento de las cistitis de repetición. Se necesitan estudios que aporten mayor nivel de evidencia sobre esta terapia, principalmente ensayos clínicos prospectivos y randomizados.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- *1. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification and nomenclature for painful bladder syndrome (interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53:60-7.

- *2. Raymond I, Vasdev N, Ferguson J, Haskin M, Davis L, Hasan TS. The clinical effectiveness of intravesical sodium hyaluronate (Cystistat®) in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and recurrent urinary tract infections. *Curr Urol*. 2012; 6(2):93–8.
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. *Am J Med* 2002; 113(suppl 1A):5S-13S.
4. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1194-1205.
5. Dautruche A, Delouya G. A contemporary review about the management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018; 12:344-350.
6. Moldwin RM, Sant GR. Interstitial cystitis: a pathophysiology and treatment update. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45:259-72.
7. Bassi P, Costantini E, Foley S, Palea S. Glycosaminoglycan therapy for bladder diseases: emerging new treatments. *Eur Urol Suppl* 2011; 10:451-9.
8. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stannitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 2004; 93:1262-1266.
9. Payne H, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C, et al. Chemical- and radiation-induced hemorrhagic cystitis: Current treatments and challenges. *BJU Int*. 2013; 112(7):885–97.
- **10. Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME. Hyaluronic Acid: An Effective Alternative Treatment of Interstitial Cystitis, Recurrent Urinary Tract Infections, and Hemorrhagic Cystitis? *Eur Urol*. 2007; 51(6):1534–41.
11. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189:98-101.
- *12. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012; 109:691–4.
13. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62:145–50.
- **14. Martinez Rodriguez RH, Bayona Arenas S, Ibarz Servio L. Tratamiento con ácido hialurónico de la hematuria asociada a cistopatía rádica. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143(5):230–1.
15. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, Hohlbrugger G, Pflüger H. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol*. 2005; 47(3):393–7.
- **16. Figueiredo AB, Palma P, Riccetto C, Herrmann V, Dambros M, Capmartin R. Experiencia clínica y urodinámica con ácido hialurónico intravesical en el síndrome de vejiga dolorosa asociado a cistitis intersticial. *Actas Urol Esp*. 2011; 35(3):184–7.
17. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol*. 1996; 156:45-8.
18. Nordling J, Jorgensen S, Kallestrup E. Cystistat for the treatment of interstitial cystitis: a 3-year follow-up study. *Urology*. 2001; 57(6 Suppl 1):123.
19. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat®, A hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol*. 2004; 38(6):490–4.
20. Akbay E, Çayan S, Kiliç C, Bozlu M, Tek M, Efesoy O. The short-term efficacy of intravesical instillation of hyaluronic acid treatment for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Turkish J Urol*. 2019; 45(2):129–34.
- *21. Liang CC, Lin YH, Hsieh WC, Huang L. Urinary and psychological outcomes in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome following hyaluronic acid treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]*. 2018; 57(3):360–3.
- *22. Sherif H, Sebay A, Kandeel W, Othman T, Fathi A, Moneh A, et al. Safety and efficacy of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of refractory painful bladder syndrome. *Turkish J Urol*. 2019; 45(4):296–301.