



Para mayor información por favor contactar:



INVERSIONES PLAMATECH LTDA.
Calle 120A #7-36 Of.801
Bogotá-Colombia

Tel: +57 (1) 7364342 – 3
Cel: +57 (316) 8570820

PENTODOL[®]

Tratamiento para la CI (cistitis intersticial)

MONOGRAFIA DE PRODUCTO

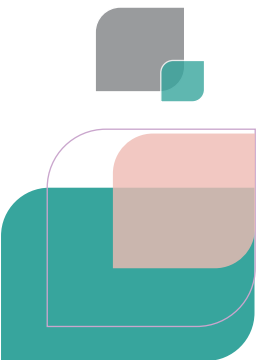


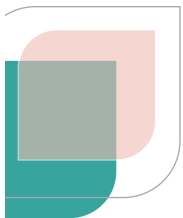
CONTENIDO

Introducción.....	1
Epidemiología de la CI	1
Etiología y Patogénesis.....	2
Presentación Clínica y Diagnóstico.....	2
Manejo.....	3

PENTOSAN POLISULFATO DE SODIO

Información del Producto.....	5
Indicación.....	5
Mecanismo de Acción.....	5
Farmacología Clínica.....	6
Dosificación.....	7
Efectos Adversos.....	8
Advertencias y Precauciones.....	8
Contraindicaciones.....	9
Eficacia Terapéutica en CI.....	9
Resumen.....	13
Referencias.....	13





Cistitis Intersticial:

Una visión general



INTRODUCCIÓN

La Cistitis Intersticial es una condición de dolor crónico. Está definido como un síndrome de frecuencia urinaria, urgencia, alivio del dolor pélvico con micción, nocturia y dispareunia. La Sociedad Internacional de Continencia (ICS) establece que es sinónimo con el término “síndrome de vejiga dolorosa” (PBS). El PBS está caracterizado por dolor suprapúbico relacionado al llenado de la vejiga, acompañado por otros síntomas como el incremento de la frecuencia durante el día y la noche, en ausencia de una infección urinaria probada u otra patología obvia.¹ Una persona con CI no se ajusta a ningún otro desorden, incluyendo infecciones del tracto urinario (ITUs), carcinoma, radiación, o cistitis inducida por medicamentos.²

EPIDEMIOLOGÍA DE CI

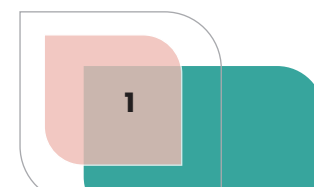
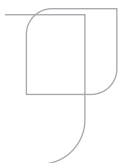
Ha habido varios reportes de la prevalencia de CI. De acuerdo a un estudio basado en población, la prevalencia de ambos sexos fue de 10.6 casos por cada 100.000. La incidencia anual de casos femeninos nuevos fue de 1.2 por cada 100.000.

Fuera de los casos totales, 10% fueron casos severos y 10% fueron en hombres.³ En el ‘Estudio de salud de Las Enfermeras’, la prevalencia de CI fue de 67 mujeres por cada 100.000, y 52 hombres por cada 100.000.⁴

La edad media para el comienzo de CI es 40 años, con edad usual de comienzo en un rango entre los 30 y 70 años. La prevalencia de la enfermedad parece estar en ascenso entre jóvenes y mujeres de edad media. Cerca del 90% de los casos ocurren en mujeres, con hombres comprendiendo el 10% restante; raramente pueden ser afectados los niños. Es inusual encontrar un deterioro tardío en los síntomas. Una historia de ITU es doblemente más probable en pacientes con CI, comparado con los casos de control. Muchos de los casos comienzan como un episodio de infección urinaria convencional que no cede posteriormente con terapia antibiótica.

El comienzo de la CI es subagudo en lugar de insidioso, con una enfermedad clásicamente desarrollada en un período de tiempo relativamente corto. Otro estudio ha mostrado que la CI alcanza su estado final rápidamente, y hay menor probabilidad de promover un deterioro en la severidad de los síntomas.³

La remisión espontánea es vista en cerca del 50% de los pacientes, con una duración entre el rango de 1 a 80 meses (media de 8 meses). Comparado con pacientes experimentando diálisis crónica para falla renal, la calidad de vida de pacientes con CI es menor.





Tratamiento para la CI (cistitis intersticial)

ETIOLOGIA Y PATOGÉNESIS

A pesar de que varios estudios han venido con varias hipótesis acerca de la causación de CI, existe una incertidumbre acerca de la etiopatogénesis. Algunos de los posibles factores causativos de CI están dados a continuación.

* Defectos en la capa glucosaminoglucanos

Una teoría aceptada comúnmente es que los síntomas de CI podrían surgir debido a un defecto en la capa glucosaminoglucanos (GAG) que cubre el urotelio. GAGs son moléculas fisiológicas que son altamente hidrofílicas y protectoras, ya que forman una capa estable de agua entre el urotelio y el lumen de la vejiga. Esta capa de GAGs actúa como una barrera entre toxinas (bacteria, microcristales, iones, proteínas y otras sustancias en la orina) y el urotelio, de igual forma lo protege de una lesión por estas toxinas. Cualquier daño de esta capa conduce a síntomas urinarios sugestivos de dolor pélvico crónico.⁵ El incremento de las cantidades de algunas sustancias tóxicas no especificadas (es decir, potasio) permea la pared de la vejiga debido a una deficiencia sospechada en la superficie de la capa GAG-mucina. Esto conduce a inflamación y dolor.

Algunos investigadores son de la opinión de que esta alteración del GAG refleja el proceso inflamatorio más bien que la causa de este.⁵ La Figura 1 representa un modelo para CI, el cual propone que la inflamación comienza con la irritación de la capa de GAG iniciando otra interrupción.

Este modelo es útil en la identificación de objetivos de tratamiento potencial para CI/PBS.¹

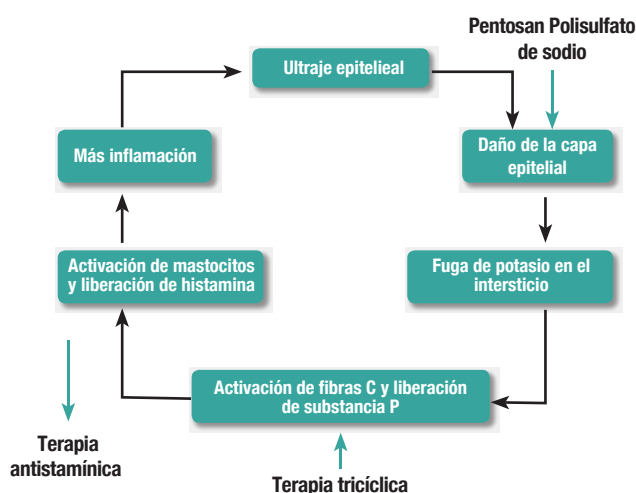


Figura 1. Modelo patogénico para CI/PBS, junto con varias terapias apuntando a diferentes puntos en el proceso patogénico.

El tratamiento con sustituciones de GAG, como Pentosan Polisulfato de sodio (un exógeno GAG oral) y heparina o ácido hialurónico administrados intravesicalmente fueron bastante exitosos en el alivio de los síntomas.⁵

* Infección del Tracto Urinario

La presentación clínico patológica de CI e ITU comparten características clínicas en común. La diferencia recae en el hecho que es posible cultivar bacteria uropatogénica de los pacientes con ITU, y los antibióticos muestran una mayor respuesta en pacientes con ITU comparados con pacientes con CI. Historia de ITU es común en pacientes con CI, y ambas condiciones tienen morbilidad similar. Es posible trazar la etiología de CI a bajo conteo de bacteriuria, organismos fastidiosos (usualmente no relacionados con síntomas clínicos) o incluso microorganismos crípticos no cultivables.⁵

* Teoría de respuesta inmunológica

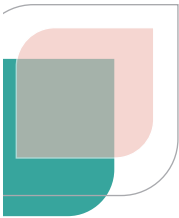
De acuerdo a la teoría inmunológica, Cistitis Intersticial es un desorden autoinmune, relacionado a un anticuerpo de la vejiga no especificado o especificado, o a una actividad de célula mastocito. Sin embargo, estudios inmunológicos en el pasado reciente han visto que hay una falta de especificidad en lo relacionado a CI. La razón más probable para la generación de anticuerpo podría ser el daño de los tejidos de la vejiga en lugar de una causa primaria de la inflamación. Incluso la teoría de CI siendo un desorden de célula mastocito primario ha sido desacreditada.⁵

* Causa Neurogénica

La observación hispatológica de la vejiga, mostrando la proliferación neural y perineuritis crónica en la pared de la vejiga, ha dado lugar al concepto de etiología neurogénica para CI. Esta proliferación neural puede conducir a síntomas cardinales CI de dolor y frecuencia y urgencia urinaria.⁵

PRESENTACION Y DIAGNOSTICO CLINICO

Pacientes con CI/PBS se presentan con síntomas mixtos que incluyen frecuencia urinaria, urgencia, nocturia, y dolor suprapúbico, que puede ser aliviado temporalmente con la evacuación. Es frecuente que los pacientes de sexo femenino reporten dolor con la relación sexual. Muchos pacientes reportan de manera concomitante la presencia de síntomas intestinales, bien sea de estreñimiento, o episodios de diarreas.



La progresión de estos síntomas podría ser en el orden de medio e intermitente, a severo y constante. En aquellos pacientes donde se presenta sin síntomas de vaciado, el diagnóstico puede ser mal dirigido, así como el dolor podría no ser percibido como generado por la vejiga. En consecuencia, CI/PBS podría ser mal diagnosticado como otros desórdenes tales como endometriosis, vulvodinia, vaginitis o prostatitis.¹

Tabla 1: proporciona enfoques de diagnóstico a CI. Los Institutos Nacionales de Enfermedades del riñón y digestivas y diabetes del Instituto Nacional de Salud a mediados de 1980 circularon el criterio de diagnóstico cistoscópico y clínico para estudios de investigación en CI (Tabla 2). A pesar de que originalmente se promovió como criterio de estudios, estos inadvertidamente se convirtieron en el criterio de facto para diagnóstico clínico. Los síntomas en pacientes con CI frecuentemente se traslapan y pueden ser urológicos, gastrointestinales, ginecológicos y originados del piso pélvico, incluyendo la próstata.⁶

Tabla 1. Diagnóstico clínico de CI

Clínico	Morbosidad Predictores de tratamiento
Dolor; irritabilidad de la vejiga Exclusión de infección/cáncer Puntuaciones de síntomas de la escala O'Leary-Sant	
Clínico y cistoscópico (NIH-NIDDK)	Urodinámica
Ulcerosa, no ulcerosa cistitis intersticial General, anestesia espiral 60% de infradiagnóstico Útil en prognosis	Inestabilidad sensorial Inestabilidad motora
Biopsia de la vejiga	Prueba de sensibilidad de potasio
Utilidad variable Subtipificación histológica País/región específica	25% infradiagnóstico Falso positivo/negativo Potencialmente doloroso Baja sensibilidad/especificidad
	Marcadores urinarios
	GP-51; APF Potencialmente útil

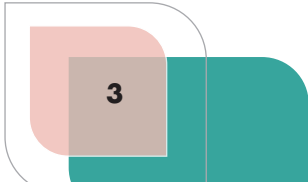
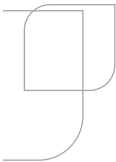
NIH-NIDDK, National Institutes of Health-National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases; GP-51, glycoprotein-51; APF, antiproliferative factor.

Tabla 2. Criterios de investigación para CI de los Institutos Nacionales del Instituto Nacional de Salud de Diabetes & enfermedades del riñón (NIH-NIDDK)⁵

Criterio de inclusión
Hallazgos de cistoscopia de glomerulación o úlcera clásica Hunner
Síntomas de dolor de vejiga o urgencia urinaria
Criterio de exclusión
Menores de 18 años
Frecuencia urinaria mientras despierto menor de 8 veces al día
Nocturia menor a 2 veces en la noche
Capacidad máxima de la vejiga >350 mL mientras despierto
Ausencia de urgencia intensa para evacuar con la vejiga llena a 100 mL de gas o 250 mL de agua con una tasa de llenado media durante cistometría
Contracciones de la vejiga involuntarias en el cistometrograma a una tasa de llenado media
Síntomas persistiendo por <9 meses
Síntomas aliviados por agentes antimicrobiales (antibióticos y antisépticos urinarios), drogas anticolinérgicas o antiespasmódicas
Infección del tracto urinario o prostática en los últimos 3 meses
Herpes general activo o vaginitis
Divertículo uretral
Cáncer uterino, cervical, vaginal o uretral dentro de los últimos 5 años
Historia de ciclofosfamida o cistitis química, tuberculosis o cistitis por radiación
Historia de tumores en la vejiga (benignos o malignos)

MANEJO
* Terapia No Farmacológica

La clave para un tratamiento exitoso de CI/PBS es una terapia conservadora o de comportamiento. Los principios básicos del manejo no farmacológico corresponden a la educación del paciente acerca de los síntomas, modificación del comportamiento para frecuencia y urgencia urinaria, terapia física, reducción del estrés y manipulación dietaria. Modificaciones dietarias pueden ser usadas como una primera línea de terapia para el manejo de CI. Cerca del 50% al 60% de los pacientes con CI son capaces de reconocer fluidos ácidos o comidas que aumentan los síntomas o causan un estallido.² Comidas ácidas comunes incluyen bebidas con contenido alcohólico, bebidas carbonadas, cafeína, comidas picantes, tomates y vinagre. El manejo del estrés mental y emocional es importante para controlar la enfermedad, a pesar de que no es claro si el estrés es un precipitante o consecuencia de la CI/PBS.





Tratamiento para la CI (cistitis intersticial)

* Enfoque farmacológico multimodal

La terapia farmacológica para CI/PBS tiene como objetivo restaurar la integridad de la superficie de la vejiga, modular la disfunción neuronal y reducir cualquier inflamación coexistente. Un enfoque farmacológico multimodal es requerido para alcanzar estas metas apuntando a los puntos específicos en el ciclo postulado de la enfermedad (Figura 1).¹

PPS (Pentosán Polisulfato de Sodio): la única droga aprobada

El único medicamento actualmente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, para el tratamiento de la CI es Pentosan Polisulfato de Sodio. Esta provee a la vejiga con un componente que es estructuralmente similar a la capa de GAG de la superficie de la vejiga. Sin embargo, su mecanismo de acción sigue siendo poco claro, este promueve la restauración de la capa defectuosa, evitando así ultrajes uroteliales futuros. La dosis aprobada de PPS es 100mg tres veces al día. Sin embargo, su acción parece ser de suma importancia en la ayuda a los pacientes, algunos de ellos responden lentamente al tratamiento, puede tomar varios meses antes de que el alivio sea notado. El tratamiento con PPS debe ser continuo por al menos 6 meses.^{1,7}

Supresión de la degranulación de mastocitos con antihistamínicos

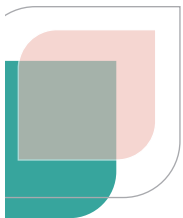
El antihistamínico oral hidroxizina puede jugar un rol significativo en el manejo de la CI. Es recomendado suprimir la degranulación de mastocitos, una característica común de la respuesta patológica inflamatoria. Hidroxizina es un antihistamínico único ya que provoca esta supresión específica.

Los estudios han sugerido que la hidroxizina es eficaz para pacientes con mastocitos en la vejiga documentados en biopsia o activación de células de mastocitos, y para pacientes con una historia de alergias.⁵ La dosis comienza con 25mg, tomados a la hora de dormir, y puede incrementarse a 50 y 100 mg/día durante la temporada de alergia.^{1,7}

Antidepresivos

Los efectos benéficos de antidepresivos tricíclicos en CI incluyen acciones centrales y anticolinérgicas periféricas, el bloqueo de la recaptura de serotonina y norepinefrina, y propiedades antihistamínicas.⁵ La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico oral que ha encontrado uso en CI/PBS para la regulación del dolor de la vejiga y la urgencia, por la modulación de la disfunción neuronal. Este también tiene propiedades antihistamínicas. Según los estudios clínicos, la amitriptilina en la dosis de 25 a 75 mg/día, tomada antes de dormir, provee modulación del dolor central de media a moderado en la mayoría de los pacientes con CI/PBS. Ha sido encontrado que es segura y efectiva en pacientes con CI/PBS para un máximo de 4 meses.^{1,7}

Las drogas orales para CI/PBS son generalmente efectivas, sin embargo, algunas han mostrado resultados mixtos. La falta de consistencia en los resultados de los estudios puede ser dada por una ambigüedad en el diagnóstico de CI/PBS. También puede ser dada por un criterio de diagnóstico restrictivo previo, el cual puede aislar pacientes con enfermedades muy severas, posiblemente refractarias, que no responden a terapia conservadora. Algunos pacientes podrían mostrar respuesta a terapias con 1 o 2 drogas, pero una fracción considerable de pacientes podrían requerir todas las modalidades de tratamiento simultáneamente.^{1,7}



INFORMACION DEL PRODUCTO

PPS es un polisacárido semi-sintético sulfatado. Es una heparina macromolecular carbohidrato derivada, y se asemeja a GAGs, química y estructuralmente.⁸ Su estructura química está descrita en la Figura 2.

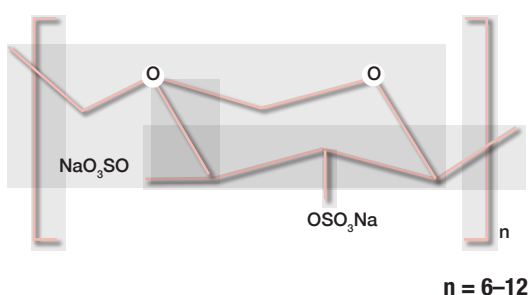


Figura 2. Fórmula química del Pentosan Polisulfato

INDICACION

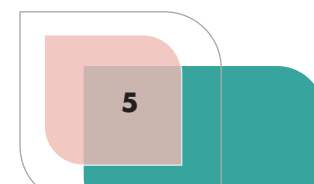
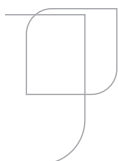
PPS está indicado en CI para el alivio del dolor o incomodidad de la vejiga.

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción específico del Pentosan Polisulfato de Sodio es desconocido. Sin embargo, varias teorías han mostrado su eficacia en el alivio de los síntomas en CI. Una de las teorías aceptadas ampliamente sugiere que el PPS tiene la habilidad de reemplazar las partes dañadas de la capa GAG que recubre la vejiga.

La capa de GAG es el revestimiento mucoso en el epitelio transicional de la vejiga, el cual protege el recubrimiento de la vejiga. Esta capa de GAG potencialmente controla la permeabilidad celular al prevenir que la mayoría de los solutos entren en contacto con las membranas celulares. Por lo tanto, cualquier clase de daño a esta barrera de GAG tiene el potencial de hacer el epitelio de la vejiga más permeable a sustancias urinarias, llevándolo potencialmente a un desarrollo de CI.⁸

En pacientes con la capa GAG dañada, la administración exógena de polisacáridos como polisulfato repara y disminuye los síntomas de CI (Figura 3). El pretratamiento intravesical con Pentosan Polisulfato tiene la habilidad de reducir el daño hecho por la sustancia citotóxica acroleína en células transicionales en la vejiga de las ratas hembras. Esto implica un mejoramiento de las propiedades de la capa de GAG realizado por el Pentosan Polisulfato. La permeabilidad epitelial de la vejiga en humanos ha mostrado ser reducida con tratamiento de Pentosan Polisulfato. Esto ha sido detectado al emplear el examen de sensibilidad del potasio. Al final del estudio, pacientes con CI teniendo una mejora clínica con tratamiento con PPS presentaron una mayor reducción de la sensibilidad del potasio en la vejiga (comparado con la base), que aquellos que no mejoraron clínicamente.^{8,9}





Tratamiento para la CI (cistitis intersticial)

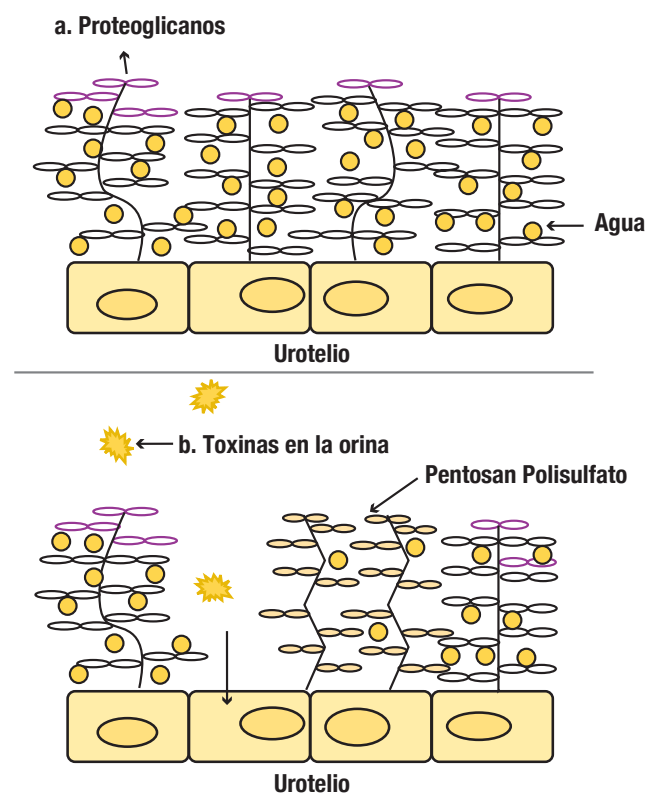


Figura 3. Un mecanismo de acción sugerido del Pentosan Polisulfato. En caso de capa GAG intacta en el endotelio vesical, (a) la carga aniónica de proteoglicanos que atrapan el agua entre los espacios de la capa de GAG, creando de este modo una barrera de toxinas y bacteria, y regulan la permeabilidad. Cuando esta capa de GAG está dañada, (b) hay penetración de toxinas en la capa epitelial. El Pentosan Polisulfato ayuda en la reparación de la capa de GAG y restaura la función de permeabilidad de la barrera.

Muchos estudios han propuesto y soportado un efecto citoprotector de PPS que causa una reducción en la inflamación de la mucosa de la vejiga en pacientes con CI. El factor nuclear $\kappa\beta$ es un factor de transcripción nuclear que media la respuesta inflamatoria en enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea. El Pentosan Polisulfato ha mostrado inhibir el factor nuclear $\kappa\beta$, como se observó en un estudio in vitro de las células uroepiteliales humanas. El examen histopatológico de la vejiga en pacientes con CI muestra que este ha activado células mastocitos. La terapia con PPS resulta en un decrecimiento significativo en secreción de histamina (comparado con células mastocitos no tratadas). El efecto del PPS es una acción de suplementación en la droga, la cual resulta en un mejoramiento de los síntomas clínicos en pacientes con CI.⁸

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

* Farmacocinética

El perfil farmacocinético del PPS ha sido estudiado en voluntarios sanos. No hay información para personas menores de 16 años.⁸

Absorción

Voluntarias femeninas sanas fueron estudiadas en un estudio farmacológico clínico con Pentosan Polisulfato. Las voluntarias recibieron una dosis oral única de 300 o 450mg de PPS que contenía el medicamento radiomarcado con una solución en ayunas. En este estudio, los niveles máximos de radioactividad plasma fueron vistos aproximadamente en una media de 2 horas (rango 0.6-120 horas) después de la toma de la dosis. La evaluación de la excreción urinaria de radioactividad llevó a la observación que una media de aproximadamente el 6% de dosis oral radiomarcada de PPS es absorbida en la circulación sistémica.¹⁰

Efectos alimenticios

Pentosan Polisulfato ha sido administrado con agua 1 hora antes o 2 horas después de las comidas en estudios clínicos. Es desconocido si la comida tiene algún efecto en la absorción del PPS.¹⁰

Distribución

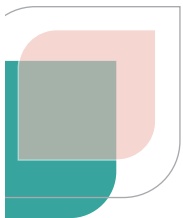
En estudios preclínicos con PPS radiomarcado administrado por vía parenteral, se ha visto que el pentosan es distribuido al epitelio del tracto genitourinario. En comparación con el tracto genitourinario, menores cantidades de la droga han sido encontradas en el hígado, bazo, pulmón, piel, periosteo y médula ósea. La penetración en eritrocitos en animales es también baja.¹⁰

Metabolismo

A pesar que el pentosan se absorbe menos, la fracción de dosis oral que se absorbe es metabolizada por desulfatación parcial en el hígado y bazo, y por la despolimerización en el riñón a un largo número de metabolitos. Continuar la dosificación puede saturar ambos, desulfatación y despolimerización.¹⁰

Excreción

Cuando una solución oral de 300 a 450mg de PPS que contiene droga radiomarcada es administrada a grupos de sujetos sanos, hay un decrecimiento en la radioactividad del plasma con vidas medias de 27 a 20 horas, respectivamente. Entre dosis de PPS administradas oralmente, una larga proporción (promedio del 84% en el grupo de 300mg y 58% en el grupo de 450mg) es excretada sin cambios en los excrementos.



La excreción urinaria es una media del 6% de una dosis oral, en su mayoría como metabolitos desulfatados y despolimerizados. Una muy pequeña cantidad de droga intacta (promedio de 0.14% de dosis administrada oralmente) es recuperada en la orina.¹⁰

* Farmacodinámica

Se ha observado que el PPS se adhiere a la membrana mucosa de las paredes de la vejiga en modelos de estudios clínicos. La permeabilidad celular de la mucosa de la vejiga puede ser controlada con pentosan que actúa como un amortiguador, evitando así que el soluto irritable en la orina alcance las células.¹⁰

Estudios clínicos

Pentosan Polisulfato fue evaluado para alivio del dolor en pacientes con CI crónica en dos estudios clínicos. Todos los pacientes cumplieron con la definición NIH de CI basada en los resultados de la cistoscopia, citología y biopsia. En un estudio ciego, aleatorizado, placebo controlado, 151 pacientes (145 mujeres, 5 hombres y 1 desconocido) fueron evaluados, con una edad media de 44 años (rango de 18 a 81 años). Placebo y PPS 100mg tres veces al día fueron prescritos a aproximadamente igual número de pacientes por 3 meses. La propia evaluación del paciente fue la base para mejora clínica en dolor de la vejiga. Se notó que 38% de los pacientes con Pentosan Polisulfato y 18% de los de placebo mostraron más del 50% de mejoría en el dolor de la vejiga.¹⁰

En otro estudio clínico, un análisis retrospectivo de 2499 pacientes que recibieron 300mg al día de pentosan sin cegamiento fue conducido. De los 2499 pacientes, 2220 eran mujeres, 254 hombres y 25 de sexo desconocido. Los pacientes tenían una edad media de 47 años, y 23% eran mayores de 60 años de edad. En general, 1192 (48%) recibieron Pentosan Polisulfato por 3 meses, 892 (36%) por 6 meses y 598 (24%) por 1 año. Evaluaciones de pacientes no cegadas fueron conducidas cada 3 meses para observar la calificación del paciente de cambio general en dolor, en comparación a la base, y calcular la diferencia en puntuaciones de 'dolor/incomodidad'. En la base, las puntuaciones de 'dolor/incomodidad' para los 2499 pacientes originales fueron severas o inaguantables en 60%, moderadas en 33%, y medias o ninguna en 70% de los pacientes. La Tabla 3 muestra el grado de mejora de dolor en los pacientes.

Tabla 3. Puntajes de dolor en referencia a la línea de base^a (N=2499)¹⁰

Parámetro de eficacia	3 meses ^b	6 meses ^b
Calificación del paciente en cambio general en dolor (recolección de la diferencia entre dolor actual y dolor en la línea de base) ^c	N = 1161 Mediana = 3 Media = 3.44 CI: (3.37, 3.51)	N = 724 Mediana = 1 Media = 0.66 CI: (0.61, 0.71)
Cambio en el puntaje de dolor/incomodidad (diferencia calculada en el momento y la línea de base) ^d	N = 1440 Mediana = 1 Media = 0.51 CI: (0.45, 0.57)	N = 904 Mediana = 1 Media = 0.66 CI: (0.61, 0.71)

^a Ensayo no diseñado para detectar el alivio del dolor

^b CI = 95% intervalo de confianza

^c Escala de 6 puntos: 1 = peor; 2 = no mejor; 3 = mejora leve; 4 = mejora moderada; 5 = gran mejora; 6 = se van los síntomas

^d Escala de 3 puntos: 1 = ninguno o suave; 2 = moderado; 3 = severo o inaguantable.

A los 3 meses, 29% de los pacientes en el estudio mostraron puntuaciones de dolor que mejoraron en una o dos categorías. A los 6 meses, un adicional de 116/2499 (5%) de los pacientes habían mejorado las puntuaciones de dolor entre los 892 que continuaron tomando el pentosan. Luego de 6 meses, menos del 1.5% de los pacientes en el estudio reportaron la primera aparición de alivio del dolor (ver Tabla 4).¹⁰

Tabla 4. Número (%) de pacientes con nuevo alivio de dolor/incomodidad en el estudio abierto de uso de médica (N=2499)¹⁰

	A los 3 meses ^b (n = 1192)	A los 6 meses ^c (n = 892)
Considerando solo los pacientes que continuaron el tratamiento	722/1192 (61%)	116/892 (13%)
Considerando todos los pacientes originalmente enrolados en el estudio	722/2499 (29%)	116/2499 (5%)

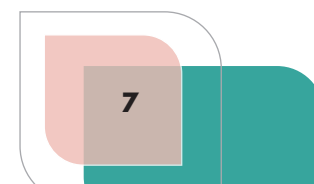
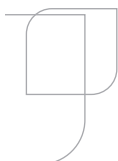
^a Mejora por 1ra vez en el puntaje de dolor/incomodidad para una o dos categorías

^b Número (%) de pacientes con mejora de puntaje de dolor/incomodidad a los 3 meses comparado con la línea de base

^c Número (%) de pacientes sin mejora de dolor/incomodidad a los 3 meses, pero con mejora a los 6 meses

DOSIFICACION

Según las recomendaciones, la dosis de Pentosan Polisulfato es 300 mg/día tomado en cápsulas orales de 100 mg, 3 veces al día. Las cápsulas deben tomarse con agua, por lo menor 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.¹⁰





Tratamiento para la CI (cistitis intersticial)

Una reevaluación luego de 3 meses es requerida para pacientes recibiendo Pentosan Polisulfato. En caso de no observar mejoría y no presentar eventos adversos limitando, el Pentosan Polisulfato puede ser continuado por otros 3 meses. En pacientes a los cuales no se les reduce el dolor luego de 6 meses de tratamiento, el valor clínico y los riesgos de continuar el tratamiento son desconocidos.

EFFECTOS ADVERSOS

El Pentosan Polisulfato ha sido evaluado en estudios clínicos en un total de 2627 pacientes con una edad media de 47 años (rango de 18 a 88 años, con 581 [22%] por encima de 60 años de edad). De los 2627 pacientes, 128 estuvieron en un estudio por 3 meses y los restantes 2499 pacientes en un estudio no cegado a largo plazo (Tabla 5). La tasa de mortalidad fue 6/2627 (0.2%) en pacientes recibiendo la droga por un período de 3 a 75 meses. Parece que la mortalidad estuvo relacionada con otras enfermedades concurrentes, o con procedimientos, excepto en un paciente que la causa es desconocida. Eventos adversos serios ocurrieron en 33/2627 (1.3%) de los pacientes.

Un estudio clínico no cegado fue llevado a cabo en 2499 pacientes con CI tratados con Pentosan Polisulfato. De los 2499 pacientes, 1192 (48%) recibieron Pentosan Polisulfato por 3 meses, 892 (36%) por 6 meses, 598 (24%) por 1 año, 355 (14%) por 2 años, y 145 (6%) por 4 años.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados en estos 2499 pacientes con CI tratados con Pentosan Polisulfato: alopecia (4%), diarrea (4%), náusea (4%), dolor de cabeza (3%), rash o alergia (3%), dispepsia (2%), dolor abdominal (2%), anomalías en la función del hígado (1%) y mareo (1%).

* Frecuencia (<1%)

GIT:vómito, úlceras en la boca, colitis, esofagitis, gastritis, flatulencia, constipación, anorexia y hemorragia de las encías.

Hemorrágico: anemia, equimosis, incremento en tiempo de protrombina, aumento parcial del tiempo tromboplastina, leucopenia y trombocitopenia.

Reacciones hipersensitivas: reacción alérgica y fotosensibilidad.

Tabla 5. Efectos adversos en estudios clínicos placebo controlados de Pentosan Polisulfato 100mg 3 veces al día por 3 meses¹⁰

Sistema corporal/experiencia adversa		Elmiron® (n = 128)	Placebo (n = 130)
CNS general	Número de pacientes^a	3	5
	Insomnio	1	0
	Dolor de cabeza	1	3
	Labilidad emocional severa/depresión	2	1
	Nistagmo/mareo	1	1
	Hiperkinesia	1	1
GI	Número total de pacientes^a	7	7
	Nausea	3	3
	Diarrea	3	6
	Dispepsia	1	0
	Ictericia	0	1
	Vómito	0	2
Piel/Alergia	Número total de pacientes^a	2	4
	Rasquiña	0	2
	Pruritos	0	2
	Lagrimo	1	1
	Rinitis	1	1
	Aumento de sudoración	1	0
Otro	Número total de pacientes^a	1	3
	Amenorrea	0	1
	Artralgia	0	1
	Vaginitis	1	1
Eventos totales		17	27
Número total de pacientes reportando eventos adversos		13	19

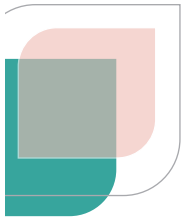
^a Dentro del sistema corporal, los eventos individuales no suman a igual número general de pacientes ya que un paciente puede tener más de un evento.

Sistema respiratorio: faringitis, rinitis, epistaxis y disnea.
Piel y apéndices: pruritos y urticaria.
Sentidos especiales: conjuntivitis, tinitus, neuritis óptica, hemorragia retinal y por ambliopía.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

* General

El Pentosan Polisulfato tiene una actividad anticoagulante débil (1/15 de la actividad de heparina). Incidencia de hemorragia rectal ha sido reportada a una dosis diaria de 300 mg. Complicaciones de sangrado de equimosis, epistaxis y hemorragia de las encías también han sido reportadas.



Es necesario evaluar pacientes que están cerca de tener procedimientos invasivos, o aquellos que tienen síntomas o signos de coagulopatía subyacente, u otros incrementos de riesgo de sangrado (debido a otras terapias como anticoagulantes cumarínicos, heparina, t-PA, estreptoquinasa, dosis alta de aspirina, o drogas anti-inflamatorias no esteroideas) para hemorragia. Pacientes con enfermedades como aneurismas, trombocitopenia, hemofilia, ulceraciones gastrointestinales, pólipos o divertículos, requieren una detallada evaluación antes de iniciar la terapia con Pentosan Polisulfato. El Pentosan Polisulfato debe ser prescrito con precaución a pacientes con una historia de trombocitopenia inducida por heparina.

El Pentosan Polisulfato puede causar alopecia. Alopecia comenzada dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento en estudios clínicos con pentosan. Alopecia areata limitada a un solo cuello cabelludo fue la variedad más común reportada en 97% de los casos.¹⁰

* Insuficiencia hepática

Ningún estudio de Pentosan Polisulfato ha sido conducido en pacientes con insuficiencia hepática. Deficiencias en las funciones hepáticas pueden impactar la farmacocinética del Pentosan Polisulfato, y hay evidencia de contribución hepática para la eliminación de Pentosan Polisulfato. El Pentosan Polisulfato en esta población de pacientes debe ser prescrito con precaución.¹⁰

Elevaciones suaves (<2.5 veces normal), reportadas 3 y 12 meses después de la iniciación de la terapia de Pentosan Polisulfato, de transaminasa elevada, fosfatasa alcalina, transpeptidasa γ -glutamil y deshidrogenasa láctica ocurren en cerca del 1% de los pacientes. Estas elevaciones no fueron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos de insuficiencia hepática. Estos cambios químicos han sido notados de ser de naturaleza transitoria, asociados con incrementos suaves en PTT y PT (<1% para ambos) o trombocitopenia (0.2%).

* Información para el paciente

El Pentosan Polisulfato debe ser tomado como se prescribe. El tiempo de sangrado puede aumentarse, ya que el Pentosan Polisulfato tiene un efecto anticoagulante débil.¹⁰

* Resultados de pruebas de laboratorio

Ningún efecto del PPS ha sido encontrado en Pt o PTT hasta de 1200 mg/día en 24 sujetos hombres sanos tratados por 8 días.

Inhibición del factor de Xa generación en plasma y la agregación de plaquetas inducidas por trombina en plasma humano rico en plaquetas ex vivo ha sido observado con pentosan polisulfato.¹⁰

* Carcinogenicidad, mutagénesis y deterioro de fertilidad

En estudios animales no ha sido observada evidencia clara de tumorigénesis o riesgo carcinogénico relacionado con la droga. PPS no fue clastogénica o mutagénica cuando fue evaluada en exámen micronúcleo con ratones, o el Test Ames (Salmonella typhimurium). Ninguna investigación del efecto del PPS en espermatogénesis ha sido conducida.¹⁰

* Embarazo categoría B

Estudios animales no han mostrado ninguna evidencia de deterioro en fertilidad o daño al feto a partir del Pentosan Polisulfato. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Pentosan Polisulfato debería ser usado en embarazo solo si es necesario, ya que los estudios animales no son siempre predictivos de respuesta humana.¹⁰

* Madres lactantes

No hay evidencia de excreción de pentosan en sangre humana. El Pentosan Polisulfato debe ser prescrito con precaución a madres lactantes, ya que hay varias drogas que son excretadas en la leche humana.¹⁰

* Uso pediátrico

Como no hay estudios del uso de pentosan en personas menores de 16 años, la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos aún no se ha establecido.¹⁰

CONTRAINDICACIONES

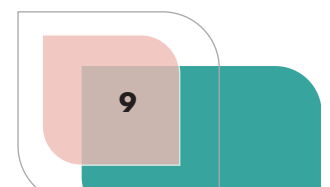
Una hipersensibilidad conocida a la droga, compuestos o excipientes estructuralmente relacionados son una clara contradicción para su uso en pacientes.

EFICACIA TERAPEÚTICA EN CI

* En comparación con placebo

Mulholland y colegas condujeron un estudio doble ciego en 110 pacientes que fueron aleatorizados a Pentosan Polisulfato 100mg vía oral, 3 veces al día versus placebo.

- A los pacientes se les hizo un seguimiento por mínimo 3 meses.
- El diagnóstico fue basado en el criterio NIIDK.





Tratamiento para la CI (cistitis intersticial)

- Descontinuar todas las otras terapias fue requerido para entrar al estudio.
- Cuestionarios de pacientes y evaluaciones del investigador fueron usadas para evaluar los resultados.

No diferencias significativas de base fueron observadas entre pacientes tratados con la droga y con placebo con respecto a la edad media (43 vs 45 años), porcentaje de mujeres (91% vs 87%), promedio de años de síntomas de CI (7 vs 6 años), prevalencia de úlceras de Hunner (8% vs 4%), capacidad anestésica media (569 vs 585 cc), o porcentaje de pacientes con edad severa (59% vs 59%). A los 3 meses, los resultados favorecieron a los pacientes tratados con Pentosan Polisulfato comparados con los de placebo (Table 6).¹¹

Otro estudio aleatorizado, prospectivo y doble ciego, realizado por Parsons y asociados, evaluó 148 pacientes a los cuales se les dió Pentosan Polisulfato 100mg 3 veces al día vs placebo. Similar al estudio de Mulholland y sus colegas, los pacientes fueron diagnosticados acorde con el criterio NIIDK y se les hizo seguimiento por 3 meses. Calificaciones globales del paciente fueron usadas, con un mínimo de mejora en calificaciones del 50% siendo definida como éxito. Evaluaciones de resultados de seguridad también fueron realizadas.

No diferencias significativas de base fueron observadas entre pacientes tratados con droga y placebo con respecto a la edad promedio (43 vs 46 años), porcentaje de mujeres (100% vs 93%), promedio de años de síntomas (6.6 vs 6.6 años), prevalencia de las úlceras de Hunner (4% vs 4%), prevalencia de glomerulaciones (99% vs 99%), y capacidad anestésica media (656 vs 601 cc). Calificaciones de los pacientes para mejora general, dolor, presión al orinar, mejora de las relaciones sexuales se calificó como `peor`, `no mejor` o `mejorada`. De igual forma fue requerido calificar la mejora como:

- * Leve (25%)
- * Moderada (50%)
- * Estupenda (75%)
- * Cura completa (100%)

Una mejora >50% fue considerada como éxito. Se les solicitó a los pacientes completar las escalas de dolor y urgencia en la base y al final del estudio.

Una escala análoga de 6 puntos fue usada, con una mejora de al menos 1 punto o más siendo considerada como éxito. Las observaciones del estudio fueron:

Tabla 6. Evaluación de respuesta después de 3 meses² de tratamiento con Pentosan Polisulfato (porcentaje de pacientes mejorados)¹¹

Parámetro ^a	Pentosan	Placebo	Valor P
Evaluación general del investigador	26	11	.03
Evaluación del paciente			
Mejora general	28	13	.04
Cuestionario de dolor	27	14	.08
Escala de dolor	46	29	.07
Presión al orinar	22	11	.08
Escala de urgencia	39	46	NS

^aLos investigadores evaluaron los resultados de los pacientes por examen del paciente y perfiles de evacuación. Los investigadores pueden valorar los pacientes como `peor`, `sin cambio`, `razonable`, `bueno`, `muy bueno` o `excelente`. Resultados de eficacia fueron basados en el cuestionario completado de seguimiento por el paciente, luego de 3 meses. A los pacientes se les preguntó si sintieron mejora general comparado con el principio del estudio, y si tuvieron mejora se les preguntó la tasa de mejora como `leve` (25%), `moderada` (50%), `estupenda` (75%) o `cura completa` (100%). Los mismos parámetros fueron usados para evaluar su percepción de urgencia y dolor.

- 36% de los tratados con pentosan vs 15% de los tratados con placebo presentaron una mejora >50% (P=.002).
- Pacientes tratados con Pentosan Polisulfato comparados con aquellos recibiendo placebo fueron favorecidos por las evaluaciones calificadas por los pacientes (Tabla 7).
- No efectos secundarios significativos, así como diferencias entre cohortes por efectos secundarios fueron notificadas.¹¹

*** Pentosan vs otras drogas**

Estudios han demostrado que la eficacia del Pentosan Polisulfato es significativamente menos que ciclosporina y no es muy diferente de la hidroxizina, o una combinación de Pentosan Polisulfato e hidroxizina, o placebo en la reducción de los síntomas de CI.⁸

Un estudio realizado por un período por encima de 6 meses comparó la eficacia de la ciclosporina con Pentosan Polisulfato en pacientes con CI. Las observaciones del estudio fueron:

- Hubo una reducción significativamente más pequeña en la frecuencia de micción en 24 horas en aquellos que recibieron Pentosan Polisulfato respecto a los que recibieron ciclosporina.
- Punto final primario anticipado de una reducción del 50% en frecuencia en 24 horas no fue alcanzado por ningún paciente en el grupo de Pentosan Polisulfato comparado con 34% en aquellos que recibieron ciclosporina (P<.001).

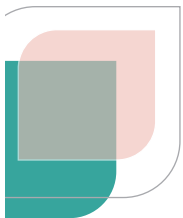


Tabla 7. Respuesta (calificada por el paciente) después de 3 meses² de tratamiento con Pentosan Polisulfato (PPS) (porcentaje de pacientes mejorados)¹¹

Calificación del paciente	PPS	Placebo	Valor P
General	32	16	.01
Cuestionario de dolor	38	18	.01
Escala de dolor	66	51	.005
Opresión al orinar	30	18	.04
Escala de urgencia	61	43	.01
Mejora en el acto sexual	31	18	.06

- Una reducción significativamente más pequeña en la puntuación VAS fue observada en el grupo de pentosan comparado con triclosporina. Hubo una mejora en la puntuación de la escala análoga visual (VAS) en ambos grupos, Pentosan Polisulfato y ciclosporina (-1.6 a -4.7 cm).
- Ciclosporina podría ser útil para pacientes que no se han beneficiado de otras terapias para CI; sin embargo, los pacientes con ciclosporina necesitan ser monitoreados regularmente en cuanto a presión sanguínea y niveles de suero de creatinina.⁸
- Al menos 3 tratamientos no satisfactorios previos para CI fueron observados en más de la mitad de la población del estudio.
- Ninguno de los pacientes había probado Pentosan Polisulfato previamente.
- La edad media de los pacientes en el estudio era de 58 años, relativamente mayor que la de pacientes reportados en otros estudios.⁸

Un estudio piloto por 6 meses evaluó hidroxizina, Pentosan Polisulfato, una combinación de las 2 drogas, o placebo, para tratar pacientes con CI. Pacientes, con edad media de 45 años, tenían un grado moderado de CI por un mínimo de 24 semanas antes de entrar al ensayo.⁸ A pacientes en tratamiento previo con hidroxizina y/o Pentosan Polisulfato se les permitió participar. Las observaciones de este estudio fueron:

- La proporción de respondedores GRA fue numéricamente mayor en el grupo recibiendo Pentosan Polisulfato solo que en el grupo recibiendo placebo o hidroxizina sola.

- Mayor respuesta en los brazos de tratamiento de Pentosan Polisulfato (34%) comparado con los brazos de tratamiento sin Pentosan Polisulfato (18%) (P=.064).

- En comparación, no hubo diferencia significativa en la proporción de respondedores GRA en los brazos de hidroxizina combinados (31%) vs los no brazos de hidroxizina (20%).

El estudio tuvo un posible sesgo debido a los retiros de pacientes, diseño del estudio limitado y poder estadístico limitado debido a bajas tasas de reclutamiento. Por lo tanto, estos resultados deben ser interpretados con precaución.⁸

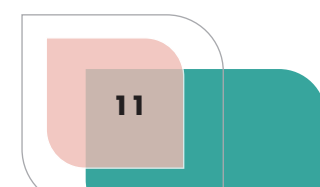
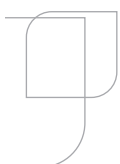
* Tratamiento a largo plazo con Pentosan Polisulfato

Estudios clínicos han revelado que en cuanto más larga la terapia del paciente con Pentosan Polisulfato, mejor tasa de respuesta.¹¹ Un estudio abierto¹¹ conducido en 2089 pacientes con CI observó que:

- Dos años de tratamiento continuo con pentosan resultó en mejoras estables en las calificaciones de mejora global para resultados generales, puntuaciones de dolor y urgencia.
- Máxima mejora fue vista al final del período de estudio.
- Hubo una fase de meseta (no nuevos pacientes respondiendo) entre los 2 y 3 años de terapia. Por lo tanto, la tasa de respuesta global alcanzó cerca del 65%.
- El análisis de las puntuaciones de dolor y urgencia, y frecuencia y nocturia, mostraron que las máximas respuestas se dieron dentro del primer año de tratamiento, con puntuaciones permaneciendo estables después de eso.

Otro estudio prospectivo aleatorizó 380 pacientes en un formato doble ciego para recibir 300, 600 o 900 mg de pentosan diariamente en 3 dosis divididas.¹¹ Este estudio también favoreció la terapia a largo plazo con Pentosan Polisulfato. El éxito fue definido como una reducción >50% en la puntuación general del paciente en cuanto a mejora de los síntomas. Este estudio observó:

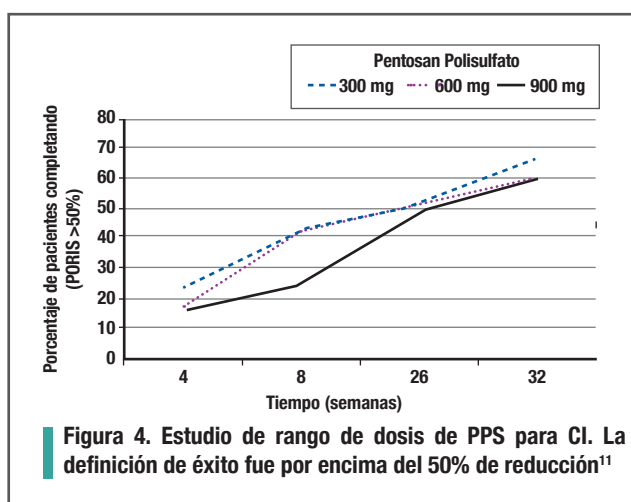
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en porcentajes de mujeres, razas, duración promedio, vaciamientos medios y volumen de evacuación medio en la línea de base.





Tratamiento para la CI (cistitis intersticial)

- Los pacientes en todos los 3 grupos con dosis mostraron una mejora a través de las 32 semanas de seguimiento.
- Aproximadamente el 60% de los pacientes alcanzó el éxito en la reducción de los síntomas.
- Una mejora estable fue vista en el porcentaje de pacientes que mostró éxito en la escala de mejora de los síntomas a través de las 32 semanas del estudio (Figura 4).



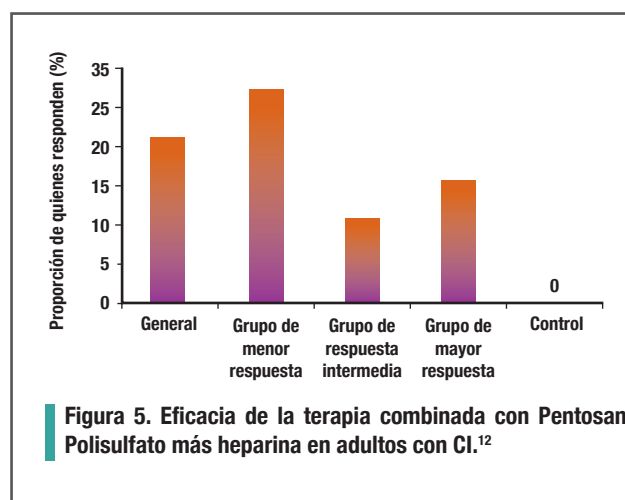
- No hubo fase de meseta, en contraste al estudio citado previamente.
- Los efectos no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos, como dolor de cabeza, astenia o alopecia. Sin embargo, el dolor abdominal y la diarrea se incrementaron al ser más alta la dosis.

Por lo tanto, se puede concluir que más pacientes podrían haber mostrado una reducción >50% en los síntomas si el estudio se hubiese hecho por más tiempo. También, la duración del tratamiento con Pentosan Polisulfato puede ser más importante y beneficiosa al paciente, que la dosis. En general, 61% (230) de los pacientes completaron el estudio, con solo 5% de los pacientes retirándose por la falta de eficacia. Esta observación es importante, ya que una tasa de deserción >80% se ha dado en algunos estudios.¹¹

Pentosan en combinación con otras drogas

La mucosa de la superficie de la vejiga rica en GAG es el regulador primario de la permeabilidad epitelial.

Se cree que la heparina y el PPS trabajan reemplazando o ayudando en la recuperación de la mucosa disfuncional individual. Esta ayuda o reparación de la mucosa de la vejiga reduce la permeabilidad y la protege de la provocación de síntomas por moléculas nocivas. La seguridad y eficacia de la administración combinada de PPS oral y heparina baja dosis subcutánea fueron evaluadas en un estudio clínico (Figura 5).¹²

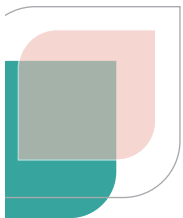


La utilidad de ambos, PPS y heparina en el tratamiento de CI se debe al hecho que un exógeno sulfatado polisacárido estructuralmente similar puede efectivamente tratar CI por la compensación para la disfunción de la mucosa natural de la vejiga.¹²

De los 58 participantes en el estudio, dos recibieron dosis sin etiqueta de Pentosan Polisulfato en todo el estudio y 56 recibieron Pentosan Polisulfato 300mg/día. La heparina fue administrada subcutáneamente a una dosis de 5000 unidades, 3 veces al día, por 2 días, seguida de 5000 unidades 2 veces al día por 12 días, a 41 pacientes (edad media de 45.6 años). Los pacientes fueron estratificados en un grupo de respuesta menor (n=22), un grupo de respuesta intermedia (n=8) y un grupo de respuesta mayor (n=11), de acuerdo a su respuesta a 6 meses de tratamiento con Pentosan Polisulfato.

Los resultados del estudio fueron:

- En comparación con la línea de base, hubo una reducción significativa en el dolor en el grupo de pentosan más heparina.
- El máximo decrecimiento en el puntaje de dolor a los 3 y 6 meses fue visto en el grupo de menor respuesta (11.4 y 9.1 mm), comparado con los grupos intermedio (ambos 3 mm) y de mayor respuesta (1.7 y 1.5 mm), respectivamente.



- El uso concomitante de Pentosan Polisulfato y heparina fue más efectivo que el uso de Pentosan Polisulfato como una monoterapia.

La combinación de Pentosan Polisulfato con hidroxizina ha mostrado ventaja por encima de la droga sola.⁸

Resumen

CI es un síndrome de la vejiga de etiología desconocida. La patofisiología de la CI es compleja, con la causa más probable siendo multifactorial, e incluye factores genéticos y ambientales.

Ha sido observado que los pacientes con CI tienen una función de la barrera GAG defectuosa, llevando a la depolarización de nervios sensoriales por solutos de la vejiga, con provocación de síntomas subsecuentes. Sobre la base de esta observación, los pacientes son frecuentemente tratados con Pentosan Polisulfato oral. El Pentosan Polisulfato es como una macromolécula de heparina derivada de carbohidrato, producida semisintéticamente, que química y estructuralmente se asemeja a las moléculas GAG. Actualmente, el Pentosan Polisulfato es una terapia eficaz para pacientes con CI. La respuesta de tratamiento máxima puede ser alcanzada cuando los pacientes son tratados por 6 o más meses.

PUNTOS CLAVE

- Los estudios que han evaluado la patofisiología de CI y las propiedades del Pentosan Polisulfato ofrecen una base científica para el uso del Pentosan Polisulfato como tratamiento de CI.
- Evaluaciones favorables de la droga realizadas por pacientes e investigadores se han visto en estudios doble ciegos, aleatorizados, de Pentosan Polisulfato en el tratamiento de la CI.
- Mejoras significativas en la mayoría de variables en CI con pacientes aleatorizados a Pentosan Polisulfato oral, han sido observadas.
- Estudios han también mostrado que una mayor duración en el tratamiento con Pentosan Polisulfato resulta en grandes mejoras en las tasas de respuesta y resultados de los pacientes. Por lo tanto, el tratamiento debe ser de 6 meses o más tiempo de duración.

Referencias

1. Rosenberg MT, Newman DK, Page SA. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: symptom recognition is key to early identification, treatment. Cleve Clin J Med. 2007;74(suppl 3):S54-S62.
2. Marshall K. Interstitial cystitis: understanding the syndrome. Altern Med Rev. 2003;8(4):426-437.
3. Hanno PM. Interstitial cystitis-epidemiology. Diagnostic criteria, clinical markers. Rev Urol. 2002;4(suppl 1):S3-S8.
4. Metts JF. Interstitial cystitis: urgency and frequency syndrome. Am Fam Physician. 2001;64(7):1199-1206.
5. Nickel JC. Diagnosis of interstitial cystitis: another look. Rev Urol. 2000;2(3):167.
6. Sant GR. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of interstitial cystitis. Rev Urol. 2002;4(suppl 1):S9-S15.
7. Evans RJ. Treatment approaches for interstitial cystitis: multimodality therapy. Rev Urol. 2002;4(suppl 1):S16-S20.
8. Anderson VR, Perry CM. Pentosanpolysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. Drugs. 2006;66(6):821-835.
9. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, et al Elmiron Study Group. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosanpolysulfate sodium for interstitial cystitis. Urology. 2005;65(4):654-658.
10. Elmiron prescribing info. Available at: <http://www.orthelmiron.com/orthoelmiron/fpi.html>. Accessed February 23, 2009.
11. Teichman JM. The role of pentosane polysulfate in treatment approaches for interstitial cystitis. Rev Urol. 2002;4(suppl 1):S21-S27.
12. Van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosane polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. Urology. 2005;66(4):707-711.

