

Original - Cáncer de próstata

Guía práctica para el manejo y tratamiento ante la cistitis rádica

R. Martínez-Rodríguez*, J. Areal Calama, O. Buisan Rueda, C. González Satue, J. Sanchez Macias, M. Arzoz Fabregas, J. Gago Ramos, S. Bayona Arenas, L. Ibarz Servio y J.M. Saladié Roig

Servicio de Urología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de noviembre de 2009

Aceptado el 1 de marzo de 2010

On-line el 22 de abril de 2010

Palabras clave:

Cistitis rádica

Hematuria

Radioterapia

Cáncer de próstata

Guía de tratamiento

R E S U M E N

Objetivo: Establecer una pauta de actuación y un algoritmo terapéutico ante la aparición de hematuria en pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica, revisando para ello las diferentes opciones de tratamiento reflejadas en la literatura médica.

Material y métodos: A través de PubMed se realiza una revisión bibliográfica de artículos relacionados con la cistitis rádica, incluyendo términos de búsqueda referidos a las diferentes opciones de tratamiento: ácido hialurónico endovesical; estrógenos conjugados, pentosan polisulfato, ácido aminocaproico oral, factor VIIa recombinante, cámara hiperbárica, embolización, aluminio endovesical, balón Helmstein y formolización. Se limita la búsqueda a publicaciones en castellano e inglés y se excluyen aquellas referidas a la experimentación animal.

Resultados: Se expone cada una de las opciones citadas, haciendo referencia al mecanismo de acción, pauta y dosis de administración, efectos secundarios y prevención de los mismos si es posible así como eficacia del tratamiento.

Tras conseguir estabilizar hemodinamicamente al paciente y descartar la presencia de lesiones neoforativas vesicales y/o hematurias originadas en tramo urinario superior, se debe iniciar un tratamiento escalonado.

Conclusiones: El conocer diferentes opciones de tratamiento y sus pautas de administración permitirá al urólogo obtener una mayor tasa de éxitos en el difícil manejo de esta patología.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Practical treatment approach of radiation induced cystitis

A B S T R A C T

Objective: Establish a pattern of behavior and treatment algorithm at the onset of hematuria in patients with a previous history of pelvic radiation, checking for this different treatment options reflected in the literature.

Material and methods: Through performing a PubMed literature review of articles related to IC lies, searching items includes the different treatment options: intravesical hyaluronic

Keywords:

Radiation-induced cystitis

Haematuria

Radiotherapy

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.rmartinez@yahoo.es (R. Martínez-Rodríguez).

Prostate cancer
Treatment guide

acid, conjugated estrogens, pentosan polysulfate, oral aminocaproic acid, recombinant factor VIIa, hyperbaric chamber, embolization, aluminum intravesical, Helmstein ball and formalin. Limits the search to english or spanish publications and excluding those related to animal experimentation.

Results: Every option is exposed, referring to the physiopathology, dosage regimen and administration, side effects and treatment efficacy.

Conclusions: Once patient hemodynamic stabilization is achieved, and after rule out bladder tumors injuries and /or haematuria originating from the upper urinary tract, treatment should start rolling. To know different treatment options and patterns of administration will allow the urologist to obtain a higher rate of success in the difficult management of this condition.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Cuando la vejiga es expuesta a la radiación durante el tratamiento de tumores de estructuras pélvicas mediante radioterapia, acontecen una serie de cambios histopatológicos con traducción clínica. Además del síndrome miccional irritativo caracterizado por urgencia, polaquiuria y disuria, la aparición de hematuria de intensidad muy variable supone una de las complicaciones más complejas que el urólogo debe manejar.

En este artículo revisamos sucintamente las opciones terapéuticas disponibles frente a la cistitis rádica, con el objetivo de facilitar al urólogo su manejo práctico.

El objetivo de este estudio ha sido establecer una pauta de actuación y un algoritmo diagnóstico para facilitar el manejo de estos pacientes.

Material y métodos

A través de PubMed se realiza una búsqueda bibliográfica de artículos relacionados con la cistitis rádica o actínica. Los términos de búsqueda incluyen aquellos referidos a las diferentes opciones de tratamiento: tratamiento sistémico, endovesical y/o procedimientos físicos. Estos comprenden: Ácido hialurónico endovesical; estrógenos conjugados, pentosan polisulfato, ácido aminocaproico oral, factor VIIa recombinante, cámara hiperbárica, embolización, aluminio endovesical, balón Helmstein y formolización. Los términos rádica, actínica y radio inducida también son introducidos en el motor de búsqueda.

No se realizan acotaciones en cuanto a la fecha de publicación ni al medio publicado.

Se limita la búsqueda a publicaciones en castellano e inglés y se excluyen aquellas referidas a la experimentación animal.

Se añade el nivel de evidencia científica para cada una de las opciones descritas de acuerdo a la clasificación vigente y publicada en las guías de práctica clínica de la asociación europea de urología:

Ia: La evidencia proviene de metanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

Ib: La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.

Ia: La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

Ib: La evidencia proviene de, al menos, un estudio bien diseñado quasi experimental.

III: La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

IV: La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

Consideraciones anatomopatológicas

Los cambios histopatológicos producidos tras la exposición a las radiaciones ocurren en dos fases: aguda y crónica. La fase aguda y subaguda tiene lugar entre los 3-6 meses posteriores al tratamiento. Descamación urotelial, atipias e infiltrados eosinofílicos han sido descritos anatomopatológicamente¹. Clínicamente puede aparecer urgencia miccional, disuria y/o polaquiuria. La macrohematuria aparece en el 7,7% de los pacientes, y aunque es más frecuente entre los 6 meses y los 5 años tras el tratamiento^{3,4}, este intervalo puede ampliarse entre las 6 primeras semanas y hasta 14 años después².

La fase crónica comienza a los 6 meses de la radioterapia. El efecto de la radiación sobre la pared vesical se traduce en isquemia que condiciona cambios a nivel vascular y muscular. La lesión del endotelio vascular ocasiona hiperplasia, oclusión y fibrosis perivascular. La lesión muscular provoca sustitución de fibras musculares lisas por fibroblastos, ocasionando fibrosis y la consiguiente disminución de capacidad y compliance vesical¹. Ambas alteraciones aumentan la susceptibilidad vesical a ulceraciones de la mucosa y hemorragias, e incluso perforación vesical y fistulas².

Evaluación del paciente

Los pacientes afectados de cistitis rádica pueden desarrollar desde microhematuria asintomática hasta macrohematuria con coágulos y retención urinaria subsecuente. A pesar de establecer un diagnóstico de presunción por el contexto del paciente es necesario siempre descartar infección y/o neoformaciones vesicales.

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

La radioterapia por cáncer de ovario o cervix uterino incrementa el riesgo de cáncer vesical de 2-4 veces, y los varones sometidos a radioterapia por cáncer de próstata tienen un incremento del riesgo de cáncer vesical del 50%³. Descartar neoformación vesical mediante uretroscopia y/o citología urinaria es mandatario ante episodios de hematuria macroscópica. La endoscopia aporta además una visión endoluminal con imágenes de neoformación vascular características.

Cuando tras la instauración de lavado vesical continuo y coagulación endovesical de las lesiones sangrantes la hematuria persiste, la estabilización hemodinámica es el objetivo. Con el paciente estable debe plantearse la opción que se considere más adecuada a cada caso, dentro de las múltiples disponibles según el centro.

Opciones de tratamiento

No existe un tratamiento definitivo para la cistitis hemorrágica severa. Son diferentes las opciones de tratamiento que deben manejarse y múltiples las combinaciones disponibles⁴. A continuación se detallan las más extendidas comentando brevemente su forma de administración, su eficacia y sus posibles efectos secundarios.

Tratamiento intravesical

1. Ac. Hialuronico endovesical
2. Aluminio endovesical
3. Formolizacion vesical

Tratamiento sistémico

4. Estrógenos conjugados
5. Pentosan polisulfato
6. Ácido aminocaproico oral
7. Factor vii a recombinante

Medidas físicas

8. Cámara hiperbárica
9. Embolización de arterias iliacas internas
10. Distensión con balón helmstein
11. Cistectomia

Tratamientos intravesicales

1. Ácido hialurónico

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

Su uso es ampliamente aceptado en la cistitis intersticial^{5,6} y ha sido propuesto como cotratamiento preventivo en las infecciones urinarias de repeticon y en la cistopata radica⁷.

Tras vaciar la vejiga, se instilan 40 mg de producto diluidos en 50 ml de suero fisiológico, debiendo el paciente retenerlo

durante al menos 30 min. Las instilaciones se repiten una vez por semana durante el primer mes y posteriormente una vez al mes hasta lograr el control de los síntomas.

Nivel de evidencia: III.

2. Irrigación con sales de aluminio

El aluminio (bien como sulfato amónico de aluminio, hidróxido de aluminio o bien como sulfato de aluminio potásico) actúa mediante la acción astringente del precipitado proteico sobre la superficie celular y en los espacios intersticiales⁸. Su acción se traduce en la disminución de la permeabilidad capilar, contracción del espacio intercelular, vasoconstricción, endurecimiento del endotelio capilar y disminución del edema, inflamación y exudado⁹.

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

Es una técnica segura, efectiva y generalmente bien tolerada¹⁰. Se han descrito efectos secundarios como dolor suprapúbico y espasmos durante las instilaciones⁹ así como complicaciones derivadas de la toxicidad del aluminio y reacciones alérgicas a las sales del aluminio. La toxicidad del aluminio puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal y/o grandes superficies cruentas vesicales que actúan como absorptivas; La aparición de letargia, confusión, acidosis metabólica o elevación del nivel de aluminio plasmático obligan a la interrupción del tratamiento¹¹.

Nivel de evidencia: III.

3. Formolizacion

La formolización intravesical fue descrita por Brown¹² en 1969 como método de control de la hematuria secundaria al carcinoma vesical avanzado. A pesar de describirse tasas de éxito superiores al 80%, sus potenciales efectos secundarios y complicaciones han limitado su uso.

La toxicidad de la formolización depende directamente de la concentración de formol utilizado y en menor medida del tiempo de exposicion¹³. Aspectos muy variables en las series publicadas.

La toxicidad es tanto local como sistémica por absorpcion y metabolización a ácido fórmico y formato. Incluye: disminución de la contractilidad vesical, incontinencia, obstrucción ureterovesical, estenosis ureterales, necrosis tubular aguda, fístulas vesicoileales y vesicovaginales, disrupción vesical y miocardiopatías tóxicas entre otras¹¹.

Tras descartar la existencia de reflujo vesicoureteral mediante cistografa de relleno (o bien utilizar catéteres Fogarty para evitar el reflujo) y vaciar la vejiga de coágulos, puede procederse según las siguientes recomendaciones³⁵: con el paciente bajo anestesia epidural o general deben protegerse las áreas genitales (piel y mucosas) con vaselina y/o tapar la vagina para evitar la abraccion por pérdidas del liquido de instilación. Se debe iniciar la formolización con concentraciones bajas (1-2%) e ir incrementándola si fuera necesario; la duración no debe exceder de 15 min y la presión intravesical ha de ser inferior a 15 cmH₂O.

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

Nivel de evidencia: IV.

Tratamientos sistémicos

4. Estrógenos conjugados

El mecanismo de acción por el cual los estrógenos conjugados actúan en la cistitis hemorrágica no está bien definido. Se acepta el efecto modulador sobre la respuesta inmune celular y las citocinas, así como la estimulación de la actividad de células endoteliales¹⁴. Su uso en el tratamiento de las cistitis hemorrágicas está representado en la literatura tanto por éxitos^{15,16} como por fracasos¹⁷. Su relativo bajo coste, escasos efectos secundarios, facilidad de administración y el hecho de no comprometer opciones de tratamiento posterior obligan a considerarlo dentro de los tratamientos de primera línea.

La administración de estrógenos se ha asociado a hipercoagulabilidad¹⁸ y toxicidad hepática, por lo que determinaciones de enzimas hepáticas y bilirrubina sérica son necesarias previo al inicio del tratamiento.

La pauta de administración descrita por Ordemann et al¹⁹ consiste en iniciar el tratamiento con 6 mg/d repartidos en 3 dosis e ir aumentando progresivamente hasta 12 mg/d y/o control de la hematuria. La desaparición de la hematuria se describe entre apenas 8 h postadministración y 7 días. El tratamiento se prolonga entre 5-16 semanas con dosis descendentes de estrógenos conjugados.

Nivel de evidencia: IV.

5. Pentosan polisulfato sodico

Hasta un 5% del pentosan polisulfato sódico administrado por vía oral es excretado por la orina²⁰. Aunque su mecanismo de acción exacto no es conocido, actúa reparando la capa de glicosaminoglicanos del urotelio y posee efecto antiinflamatorio²¹. Existen pocos estudios publicados sobre su uso, con series limitadas de pacientes pero con seguimiento a largo plazo que defienden la eficacia del tratamiento^{22,23}. La escasez de efectos secundarios, la ausencia de interacciones con otros tratamientos y la relativa rapidez de los resultados (1-8 semanas)²⁴ obligan a considerarlo como tratamiento de primera línea.

Nivel de evidencia: IV.

6. Ácido aminocaproico

El uso del ácido epsilon aminocaproico en el tratamiento y manejo de la hematuria de origen vesical ha sido descrito por diferentes autores con diferentes tasas de éxito. Su administración oral a dosis de 150 mg/kg/d durante 21 días fue descrita por Stefani et al²⁵ como una forma efectiva de manejar la hematuria en 9 pacientes sin apenas efectos secundarios. Su uso intravesical fue propugnado por Singh et al²⁶ como terapia segura y efectiva en 37 pacientes.

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

Nivel de evidencia: IV.

7. Factor VIIa recombinante

El factor VIIa recombinante actúa promoviendo la formación de un coágulo de fibrina donde hay lesión vascular, forma un complejo con el factor tisular expuesto y actúa sobre las plaquetas activadas²⁷. Su uso está aprobado en hemorragias incoercibles de pacientes con inhibidores frente a los factores VIII y IX, en la deficiencia de factor VII y en la tromboastenia de Glanzmann. Se ha descrito su eficacia en trombocitopenias y trombocitopatías, hemorragias asociadas a anticoagulación oral, traumatismos graves y hepatopatías²⁸; así como en hemorragias graves de pacientes adultos sin coagulopatía congénita ni desarrollo de inhibidores²⁹.

Hay pocos ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre la variedad de usos, siendo la mayoría de las publicaciones notas clínicas con escaso tamaño muestral. Scarpelini y Rizoli publicaron una revisión donde hacen referencia a su uso en las diferentes áreas quirúrgicas, señalando una disminución del sangrado preoperatorio durante la prostatectomía radical retropúbica tras administrar 20-40 µg/kg de rFVIIa³⁰. Sin embargo, en los resultados del estudio referido, las pérdidas hemáticas del grupo control eran considerablemente más elevadas de lo aceptado para dicha cirugía.

Su uso con éxito en cistitis hemorrágica tras radioterapia ha sido publicado en el ámbito ginecológico³¹ cuando todas las demás medidas habían fracasado.

El paciente candidato al tratamiento con rFVIIa debe cumplir los siguientes criterios hematológicos³²: hematocrito superior al 24%; fibrinógeno 50-100 mg/dl; plaquetas > 50000 × 10⁹; pH > 7,2; además su administración ha de ajustarse a unas pautas clínicas³³ de actuación.

La solicitud de factor VIIa recombinante para el tratamiento de cistitis rádica esta enmarcada dentro de «medicación de uso compasivo». La dosis recomendada es de 90 µg/kg pudiéndose administrar una segunda dosis a los 20 min si no se alcanza el éxito deseado. Mayor número de dosis no han demostrado eficacia.

Nivel de evidencia: IV.

Medidas físicas

8. Cámara hiperbárica

La administración de oxígeno a altas presiones estimula la angiogénesis en el tejido dañado por la irradiación³⁴. Las sesiones tienen una duración media de 90 min, administrando oxígeno al 100% en cámaras a 2-2,5 atmósferas de presión³⁵. Se realiza 1 sesión diaria 5 días a la semana. El número de sesiones es variable en las series publicadas, pero un mínimo de 15 con un máximo de 60 sería recomendable antes de plantear otras opciones terapéuticas^{30,31,32}. Los pacientes de las series descritas recibieron una media de 30 sesiones. El inicio del tratamiento dentro de los 3 meses posteriores a la aparición de la hematuria significa una mayor tasa de éxito del tratamiento disminuyendo el número de sesiones requeridas^{18,19}. Los tratamientos previos endovesicales no modifican la tasa de éxito de la cámara hiperbárica¹⁹. El tratamiento resulta bien tolerado, habiéndose descrito como

complicaciones barotraumas auditivos y visuales en algún paciente asilado.

Nivel de evidencia: IIb.

9. Embolización arterial

La embolización terapéutica para controlar la hematuria de origen vesical ya fue descrita en 1974 por Hald y et al ocluyendo la arteria iliaca interna³⁶.

La interrupción del aporte sanguíneo consigue tasas de éxito en torno al 90% según la literatura³⁷. El nivel de oclusión se ha ido perfeccionando desde la embolización inicial de la iliaca interna, la rama anterior de la iliaca interna, las arterias vesicales superiores e inferiores y alcanzando finalmente pequeños vasos que irrigan regiones específicas (superselectiva³⁸). Esta superselección ha permitido disminuir las complicaciones.

La complicación más común es el dolor glúteo (claudicación glútea) que acontece al embolizar la iliaca interna y accidentalmente la glútea superior. Se han descrito también necrosis de miembros inferiores por migración del material de oclusión, necrosis de la pared vesical, y raramente paraplejía de extremidades inferiores atribuida a embolización de arterias espinales con el subsecuente compromiso medular³⁹.

Las ventajas radican en la posibilidad de realizarse bajo anestesia local así como el hecho de no comprometer tratamientos posteriores (figs. 1 y 2).

Nivel de evidencia: IV.

10. Distension con balon de Helmstein

En 1966 Helmstein utilizó con éxito la terapia de presión hidrostática en el tratamiento del tumor vesical, induciendo necrosis tisular por compresión en 27 de los 35 pacientes descritos⁴⁰. Posteriormente propuso este mismo método para el control de la hematuria.

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

La técnica consiste en acoplar un balón diseñado específicamente (puede utilizarse un globo o un preservativo) al extremo seccionado de una sonda Foley del N.º 18. Bajo

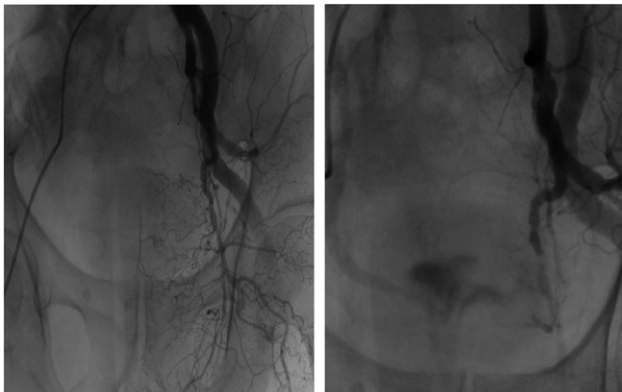


Figura 1 y 2 – Embolización superselectiva con tapones de fibrina.

anestesia epidural (con el fin de obtener atonia vesical) se introduce transuretralmente en el interior vesical. El globo es hinchado con suero salino hasta obtener presiones entre 10 y 25 cmH₂O por encima de la presión diastólica¹⁸. La presión ha de mantenerse durante 6 h. Aunque en un principio Helmsstein recomendó la posterior administración de manitol para vencer el edema de meatos originados tras la compresión, esta práctica no ha demostrado ventajas añadidas en otras series publicadas⁴¹. El efecto hemostático se prolonga durante una media de 6 meses⁴².

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

Nivel de evidencia: IV.

12. Cistectomía

La cirugía debe considerarse solo ante el fracaso de las opciones previamente descritas.

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

Algoritmo propuesto

Ante la aparición de hematuria en pacientes sometidos a tratamiento radioterápico pélvico, debe descartarse la presencia de lesiones neoforativas vesicales así como hematurias originadas en el tramo urinario superior.

Cuando la hematuria es atribuida a cistitis rádica debe iniciarse tratamiento progresivo previa estabilización hemodinámica del paciente si lo requiere.

La formolización debe considerarse únicamente ante situaciones de riesgo vital con contraindicación quirúrgica.

Se propone el siguiente esquema terapéutico:

Hematuria

Leve:

Uretrocistoscopia

UIV/TC

Sedimento Orina/Citología

Biopsia vesical

Iniciar instilaciones Ac Hialuronico ambulatorias

Iniciar trámites Cámara Hiperbárica

Anemizante

Uretrocistoscopia en quirófano: extracción de coágulos y electrocauterio de áreas sospechosas con toma de biopsias.

Iniciar trámites Cámara Hiperbárica

Tratamiento oral:

Pentosan Polisulfato
Estrógenos Conjugados
Ac. Aminocaproico
Instilaciones endovesicales: sales de aluminio.

↓

Embolización

↓

Balón de Helmstein

↓

Formolización

↓

Cistectomía

Conclusiones

Hemos tratado de exponer brevemente la mayoría de las opciones terapéuticas disponibles. No existe un tratamiento único o ideal. El conocer diferentes opciones y sus pautas de administración permitirá al urólogo conseguir una mayor tasa de éxitos en el difícil manejo de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Pavlidakey P, MacLennan G. Radiation Cystitis. *Journal of Urology*. 2009;182:1172-3.
- Crew JP, Jephcott CR, Reynard JM. Radiation induced haemorrhagic cystitis. *Eur Urol*. 2001;40:111.
- Chan TY, Epstein JI. Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:909.
- Denton AS, Clarke NW, Maher EJ. Intervenciones no quirúrgicas para la cistitis tardía por radiación en pacientes que han recibido radioterapia radical de pelvis (Revision Cochrane tarducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Numero 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Kallestrup EB, et al. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scan Journal of Urology*. 2005;39:143-7.
- 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.
- Preventing radiation induced cystitis with hyaluronic acid. *J Support Oncol*. 2003;1:215-20.
- Ostroff EB, Chenault Jr OW. Alum irrigation for the control of massive bladder hemorrhage. *J Urol*. 1982;128:929-30.
- Arrizabalaga M, Extramiana J, Parra JL, et al. Treatment of massive haematuria with aluminous salts. *Br J Urol*. 1987;60:223-6.
- Goswami AK, Mahajan RK, Nath R, et al. How safe is 1% alum irrigation in controlling intractable vesical hemorrhage? *J Urol*. 1993;149:264-7.
- Choong M, Walkden R, Kirby. The management of intractable haematuria. *BJU*. 2000;86:951-9.
- Brown RB. A method of management of inoperable carcinoma of the bladder. *Med J Aust*. 1969;1:23.
- Godec CJ, Gleich P. Intractable hematuria and formalin. *J Urol*. 1983;130:688-91.
- Deshpande R, Khalili H, Pergolizzi RG, et al. Estradiol downregulates LPS-induced cytokine production and NFkB activation in murine macrophages. *Am J Reprod Immunol*. 1997;38:46-54.
- Miller J, Burfield GD, Moretti KL. Oral conjugated estrogen therapy for treatment of hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1994;151:1348-50.
- Rodriguez Luna JM, Teruel JL, Vallejo J, et al. Control of massive hematuria in idiopathic hemorrhagic cystitis after administration of conjugated estrogen. *J Urol*. 1992;148:1524-5.
- Vance BJ. Hemorrhagic cystitis: failure of estrogen treatment. *Urology*. 1990;36:561.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996;348:977-80.
- Ordemann R, Naumann R, Geissler G, et al. Encouraging results in the treatment of haemorrhagic cystitis with estrogen-report of 10 cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;25:981-5.
- Parsons CL, Mulholland SG, Anwar H. Antibacterial activity bladder surface mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycans. *Infect Immun*. 1979;24:552-7.
- Chiang G, PATRA P, Letorneau R, et al. Pentosan polysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *J Urol*. 2000;164:2119-25.
- Hampson SJ, Woodhouse CR. Sodium pentosan polysulphate in the Management of haemorrhagic cystitis: Experience with 14 patients. *Eur Urol*. 1994;25:40-2.
- Parson CL. Successful Management of radiation cystitis with sodium pentosan polysulfate. *J Urol*. 1986;136:813-4.
- Sandhu S, Goldstraw M, Woodhouse C. The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate. *BJU*. 2004;94:845-7.
- Stefani M, English HA, Taylor AE. Safe and effective, prolonged administration of epsilon aminocaproic acid in bleeding from the urinary tract. *J Urol*. 1990;143:559-61.
- Singh I, Laungani GB. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. *Urology*. 1992;40:227-9.
- Hedner U. Novoseven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11(Suppl 1):107-11.
- Goodnough LT. Utilization of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in non-approved settings. *Haematology (ASH Education program Book)*. 2004;1:466-70.
- Lecumberri R, Paramo J, Hidalgo F, et al. Reducción de las necesidades transfusionales en hemorragias adquiridas graves mediante factor VII activo recombinante. *Med Clin*. 2005;125:252-3.
- Scarpelini S, Rizoli S. recombinant factor VIIa and the surgical patient. *Current Opinion in Critical Care*. 2006;12:351-6.
- Geisler JP, Linnemeier GC, Manahan KJ. Recombinant factor VIIa to treat late radiation-induced hemorrhagic cystitis: a case report. *J Reprod Med*. 2008;53:360-2.
- Vicent JL, Rossaint R, Riou B. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Critical Care*. 2006;10:R 120, doi:10.1186/cc5026.
- Martinowitz U. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in controlled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3:640-8.
- Mathews R, Rajan N, Josefson L, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy for irradiation induced hemorrhagic cystitis. *Journal of Urology*. 1999;161:435-7.

35. Chong KT, Kampson NB, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 2005;65:649-53.
36. Hald T, Mygind T. Control of life-threatening vesical hemorrhage by unilateral hypogastric artery muscle embolization. *J Urol*. 1974;112:60-3.
37. McIvor J, Williams G, Southcott RD. Control of severe vesical haemorrhage by therapeutic embolisation. *Clin Radiol*. 1982;33:561-7.
38. De Bernardinis E, Vicini P, Salvatori F, et al. Superselective embolization of bladder arteries in the treatment of intractable bladder haemorrhage. *Int J Urol*. 2005;12:503-5.
39. Palma Ceppi C, Reyes Osorio D, Palma Ceppi R, et al. Experience in superselective embolization of bladder arteries in the treatment of intractable haematuria. *Actas Urol Esp*. 2008;32:542-5.
40. Helmstein K. Treatment of bladder carcinoma by a hydrostatic pressure technique. *Br J Urol*. 1972;44:434-50.
41. Iveresen Hansen, Djurhuus J, Nestrom B. Hydrostatic pressure treatment for carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 1976;10:209-13.
42. England HR, Rigby C, Shepherd BGF. Evaluation of Helmstein's distension method for carcinoma of the bladder. *Br J Urol*. 1973;45:593-9.