

TRABAJO DE INGRESO

Ondas de choque penianas de baja intensidad en disfunción eréctil refractaria a IPDE5: Estudio prospectivo, ciego y aleatorizado con intervención simulada

Low-intensity penile shockwaves in erectile dysfunction to IPDE5: Prospective, simple-blind and randomized study with simulated intervention

José Ignacio Vinay¹.

1. Servicio de Urología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Unidad de Andrología SG Fertility Chile, Santiago, Chile.

Autor Corresponsal: José Ignacio Vinay

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La disfunción eréctil (DE) es una condición prevalente en la población masculina, afectando aproximadamente a 52% de hombres mayores de 40 años. En los últimos años se ha estudiado el uso de ondas de choque penianas de baja intensidad (LI-ESWT) en el tratamiento DE vascular, por su potencial de modificar diversos mecanismos involucrados en su fisiopatología. El efecto teórico de las LI-ESWT está basado, principalmente, en su capacidad de aumentar la vascularización de las zonas tratadas.

OBJETIVOS: Investigar el efecto de LI-ESWT electromagnéticas lineales en la función eréctil de pacientes con DE de etiología vascular refractarios a IPDE5.

METODOLOGÍA: Estudio prospectivo, aleatorizado, simple-ciego controlado a través de intervención simulada. 76 pacientes finalizaron el estudio. Cuarenta se sometieron a LI-ESWT electromagnéticas lineales (1 sesión/semana por 4 semanas, 5000 golpes/sesión, con una densidad de energía de 0.09 mJ/mm²) y 36 a intervención simulada. Previo a la intervención y 1, 3 y 6 meses posterior al tratamiento, los pacientes fueron evaluados con cuestionarios validados de función eréctil (IIEF-EF, EHS, SEP2, SEP3 y GAQ1).

RESULTADOS: El grupo tratado y el grupo de intervención simulada eran comparables. Ambos grupos presentaban DE moderada, con una mediana de IIEF-EF de 12 (RIQ 8 – 17) para el grupo activo y 13 (RIQ 8 – 17) para el grupo de intervención simulada (p=0.352). Después de 3 meses post-tratamiento, se observó una mejoría en grupo activo, con una mediana de cambio de IIEF-EF para los grupos activo y simulado de 3.5 (RIQ 0 – 10) y -0.5 (RIQ -10.5 – 1), respectivamente (p<0.05). En la evaluación a los 6 meses, 21 pacientes (52.5%) tenían una rigidez peniana suficiente para penetrar (EHS>2) en el grupo tratado y 10 (27.8%) en el grupo simulado (p<0.05). En este mismo período, se observaron 16 (40.0%) respuestas positivas para GAQ1 en el grupo activo y 5 (13.9%) en el grupo simulado (p<0.05).

CONCLUSIÓN: Estudios in vitro e in vivo han postulado que las vías por las cuales las ondas de choque pudieran mejorar la vascularización del tejido cavernoso son cuatro: neo-angiogénesis, reclutamiento de células progenitoras,

modulación de la vasodilatación y regeneración neural. Sólo un grupo previamente ha realizado un estudio clínico controlado en pacientes con DE refractaria, teniendo resultados semejantes a los nuestros, con un seguimiento más corto y un menor número de pacientes. En el presente grupo de pacientes con DE vascular refractaria a IPDE5, la aplicación de LI-ESWT electromagnéticas lineales produjo una mejoría en diferentes parámetros de función eréctil a los 3 y 6 meses de seguimiento, con ausencia de efectos adversos, al compararlo con un grupo similar que fue sometido a intervención simulada.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Erectile dysfunction (ED) is a prevalent condition in males, affecting around 52 % of men over 40 years. Lately, the use of penile low intensity shockwave treatment (LI-ESWT) has been studied on vascular ED patients, because of its potential role in modifying several pathways of ED pathophysiology. The theoretical effect of LI-ESWT is based on its ability to increase the blood supply of treated areas.

AIMS: To investigate the effect of electromagnetic LI-ESWT on the erectile function of patients suffering PDE5I refractory vascular ED.

METHODS: Prospective, randomized, simple-blind controlled study. 76 patients completed the study. Forty men were treated with lineal electromagnetic penile LI-ESWT (1 session/ week for 4 weeks, 5000 shocks/session, using 0.09 mJ/mm² of energy density) and 36 were treated with a sham probe. Baseline and post-treatment (1,3 and 6 months) evaluations were done using validated erectile function questionnaires (IIEF-EF, EHS, SEP2, SEP3 and GAQ1).

RESULTS: Active and sham groups were similar. Both groups had moderate ED, with IIEF-EF medians of 12 (IQR 8-17) in the treated group and 13 (IQR 8-17) in the sham group ($p=0.352$). 3 months after treatment, median changes in IIEF-EF scores for active and sham groups were 3.5 (IQR 0-10) and -0.5 (IQR 8-17), respectively ($p<0.05$). 6 months after treatment, 21 patients (52.5 %) in the active group and 10 patients (27.8 %) in the sham group presented EHS >2 ($p<0.05$). At the same evaluation, 16 (40.0 %) and 5 patients (13.9 %) had positive answers to the GAQ-1 question, in the treated and sham groups, respectively.

CONCLUSIONS: In vitro and in vivo studies have shown evidence regarding 4 pathways in which shockwaves could improve cavernous tissue blood supply: neo-angiogenesis, recruitment of progenitor cells, modulation of vasodilation and nerve regeneration. Only one previous group carried out a randomized clinical trial with patients presenting refractory ED, obtaining similar results to the current study with shorter follow up and smaller sample size. In this study, linear electromagnetic LI-ESWT improved different erectile function parameters at 3 and 6 months of follow-up, when used on refractory ED patients vs sham treated patients. No adverse events were observed during treatment or follow-up.

INTRODUCCIÓN

La disfunción eréctil (DE) afecta aproximadamente al 52% de los hombres mayores de 40 años, con un aumento progresivo con la edad^{1,2}. Esta condición tiene considerables efectos sobre la calidad de vida de quienes la poseen y de sus parejas². El tratamiento tradicional tiene un enfoque escalonado, que incluye los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE5), bombas de vacío, prostaglandinas intracavernosas, intrauretrales, tópicas y finalmente, el implante de prótesis de pene⁴. Ninguno de estos tratamientos es curativo, ya que no tratan la etiología vascular, endocrina o neurológica subyacente. Además de los efectos adversos de diferente severidad que poseen, muchos de estos tratamientos tienen baja aceptabilidad debido a requerir programación y estructuración de las relaciones sexuales⁴.

Entre los factores de riesgo compartidos por la DE y las enfermedades cardiovasculares, se puede mencionar: edad, sedentarismo, obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión y diabetes. La base fisiopatológica común para DE y enfermedad cardiovascular pareciera radicar en la disfunción del endotelio vascular⁵.

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en hombres en países desarrollados. La relación entre DE y enfermedad cardiovascular está bien establecida, pues comparten similares factores de riesgo. Tal es así, que hoy se puede considerar a la DE como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular⁶.

Está descrito que la DE precede con frecuencia a la enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y a los síntomas de cardiopatía isquémica. La DE se manifiesta aproximadamente 2 a 5 años antes de la aparición de síntomas cardiovasculares, pudiéndose correlacionar la severidad de la DE con la gravedad de la disfunción endotelial.

En los últimos 15 años, los IPDE5 se han utilizado masivamente como tratamiento de primera línea para el tratamiento sintomático de la DE provocada por múltiples causas. Comúnmente, el uso de inyecciones o geles de prostaglandina se han reservado para pacientes refractarios o con contraindicaciones para los fármacos orales.

Todos estos tratamientos son utilizados a demanda, mejorando la hemodinamia del pene y la calidad de las erecciones durante un tiempo determinado, a partir de la administración del fármaco, para que el hombre pueda lograr un acto sexual con penetración. Su acción se limita específicamente a la relación sexual, y debido a su uso a demanda, no permiten una acción sostenida para mejorar la función endotelial. Sólo el tadalafilo 5 mg en dosis fija diaria produce una mejoría de la función eréctil independiente del momento de la administración del fármaco, pudiendo provocar una mejoría en la homeostasis endotelial. Sin embargo, una vez abandonado el tratamiento, la función eréctil vuelve a su estado basal, ya que no se está actuando sobre los factores etiológicos de la condición.

Una alternativa terapéutica reciente para la DE de etiología vascular, que pareciera actuar sobre diversos factores que la provocan, corresponde a las ondas de choque penianas de baja intensidad (LI-ESWT, por sus siglas en inglés)¹. Las LI-ESWT tendrían un rol en mejorar la irrigación de diferentes tejidos, habiendo sido previamente estudiadas en cardiopatía coronaria, heridas crónicas y trastornos musculoesqueléticos⁷. Diferentes estudios in vitro e in vivo han demostrado que las LI-ESWT activan factores pro-angiogénicos, y mejoran la función endotelial, pudiendo optimizar la vascularización de las zonas tratadas⁵.

Existen 4 fuentes de origen de las ondas de choque, habiéndose desarrollado equipos con energía electrohidráulica, electromagnética, piezoeléctrica y piezomagnética. Estas ondas ejercen su acción sobre el endotelio a través de 2 mecanismos: estrés mecánico directo y crecimiento/colapso de las burbujas de cavitación en los fluidos^{7,8,9}.

Las vías por las cuales las LI-ESWT pueden mejorar la función eréctil (y mejorar la vascularización de diferentes regiones tratadas) se pueden resumir en 4 pilares: neo-angiogénesis,

reclutamiento de células progenitoras, modulación de la vasodilatación y regeneración neural⁷.

En los últimos años se han publicado diversos estudios con el objetivo de determinar la real utilidad de las LI-ESWT en pacientes con DE. La mayoría de estos estudios presentan importantes problemas metodológicos y sus resultados son, en su mayoría, contradictorios. La multiplicidad de fuentes de energía y máquinas de LI-ESWT en el mercado, junto con la diversidad de protocolos descritos, hacen difícil el análisis global de la información publicada hasta la fecha.

El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto de las ondas de choque de baja intensidad sobre la disfunción eréctil de origen vascular en pacientes refractarios a IPDE5, comparado con intervención simulada. Como objetivo secundario, se pretende evaluar la seguridad de dicho tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, simple-cego controlado a través de intervención simulada. Esta tesina corresponde a un sub-análisis de una muestra de pacientes con DE vascular refractarios a IPDE5, dentro de un mayor estudio que incluía pacientes respondedores y no respondedores a IPDE5. Todos los hombres incluidos en el estudio se sometieron a una evaluación andrológica completa, que incluyó anamnesis y exploración física. Todos los pacientes aceptados fueron aleatorizados en relación 1:1 para LI-ESWT o tratamiento simulado mediante un programa de aleatorización (<http://www.randomization.com>). El protocolo del estudio fue revisado y aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la fundación Puigvert el 26.02.2016 (FP-ANDRO-2016/01).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los hombres incluidos en el estudio corresponden a pacientes con diagnóstico de DE vascular de más de 6 meses de evolución. Para este sub-análisis se consideraron sólo los hombres con DE refractaria a tratamiento oral. Se definió DE refractaria como un puntaje < 26 en el dominio de función eréctil del índice internacional de función eréctil (IIEF-EF) utilizando al menos dos IPDE5 diferentes, de forma adecuada, a dosis máxima.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Hombres con DE refractaria a IPDE5 de más de 6 meses y menos de 7 años de evolución.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes con DE de origen vascular [Se considerará DE

de etiología vascular a la que se presenta en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (aterotrombótica) o factores de riesgo cardiovascular (componentes del Síndrome metabólico: hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidad abdominal, HTA, estado proinflamatorio y protrombótico) siempre en ausencia de otras causas orgánicas de DE].

4. Medición de IIEF-EF < 26 en la visita de inicio del tratamiento.
5. Ser capaz de responder a los cuestionarios auto administrados.
6. Obtención del consentimiento informado del paciente para participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no hayan utilizado IPDE5.
2. DE de etiología no vascular: Enfermedades neurológicas, antecedentes de prostatectomía radical o cirugía pélvica extensa, hipogonadismo sin tratamiento, DE psicógena.
3. Recuperación de un cáncer en el último año.
4. Pacientes sometidos a tratamiento con psicofármacos.
5. Anomalías anatómicas del pene.
6. Enfermedades agudas o crónicas que a criterio del investigador contraindiquen la inclusión del paciente en el estudio
7. Antecedentes de Radioterapia pélvica.
8. International normalized ratio (INR) > 3 en pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Después de la evaluación inicial, 80 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, los cuales firmaron un consentimiento informado (Anexos). Todos los participantes se sometieron a un período de 4 semanas sin utilizar IPDE5. Posteriormente fueron aleatorizados en relación 1:1, con 40 pacientes en la rama de tratamiento activo y 40 en la rama de intervención simulada. En la primera visita se obtuvo información acerca de la edad, comorbilidades e índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Se objetivó la función eréctil basal a través de cuestionarios validados de función eréctil (Anexos): IIEF-EF, puntaje de rigidez de la erección (EHS, por sus siglas en inglés) y el perfil de encuentros sexuales 2 y 3 (SEP 2 y 3, por sus siglas en inglés).

Cada paciente se sometió a un protocolo de tratamiento de 4 semanas. Éste incluyó 1 sesión a la semana por 4 semanas. En cada visita se objetivó la existencia de algún efecto adverso. Se cuantificó la función eréctil y se interrogó acerca de efectos adversos al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de finalizado el

tratamiento. Además de los cuestionarios antes mencionados, durante el seguimiento se valoró la respuesta al tratamiento utilizando la pregunta de evaluación global 1 (GAQ1, por sus siglas en inglés). Durante las 4 semanas de protocolo y los 6 meses de seguimiento, los pacientes no utilizaron ningún otro tratamiento para DE.

ESPECIFICACIONES DE LAS LI-ESWT

Se utilizó el equipo RENOVA® (Direx Group, Wiesbaden, Alemania), que produce LI-ESWT electromagnéticas lineales. Siguiendo las recomendaciones del fabricante, en cada sesión se aplicaron 900 golpes sobre cada cuerpo cavernoso y 1600 golpes sobre cada crura, con una densidad de energía de 0.09 mJ/mm² (Figura 1). El aplicador se cubrió con un apósito especial en los pacientes del grupo simulado, manteniendo el sonido y vibración del grupo activo, sin transmitir energía al paciente.

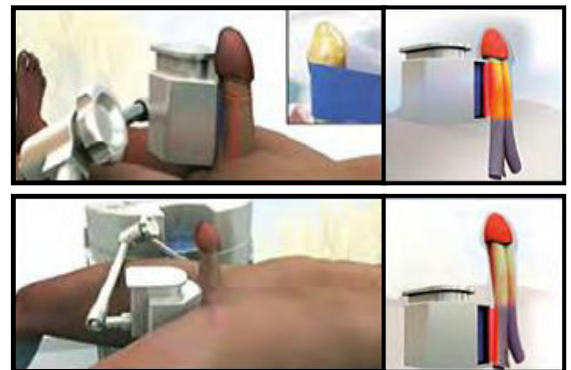


Figura 1. Posición del transductor durante la aplicación de LI-ESWTs

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En el seguimiento a los 1, 3 y 6 meses post-tratamiento se objetivó la función eréctil con cuestionarios validados (Anexos): IIEF-EF y EHS. Las respuestas del EHS se categorizaron en 2 grupos: rigidez insuficiente para penetrar (EHS ≤ 2) y rigidez suficiente para penetrar (EHS > 2). Además, se midió la respuesta a la terapia estudiada utilizando las preguntas SEP2 y SEP3 y la pregunta de evaluación global 1 (GAQ 1, por sus siglas en inglés). Se compararon las respuestas entre ambos grupos, buscando diferencias estadísticamente significativas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los parámetros cuantitativos están presentados como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). Las variables

categorías están presentadas como valor absoluto y porcentajes. Las diferentes variables fueron comparadas utilizando las pruebas de Mann-Whitney-Wilcoxon y Chi-cuadrado, dependiendo de cada caso. Las diferencias fueron consideradas significativas con una $p < 0.05$. Se utilizó el software SPSS® (SPSS IBM Statistics, Armonk, Nueva York, EEUU) para llevar a cabo el análisis.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA EN AMBOS GRUPOS

De los grupos activo y simulado, completaron el protocolo de tratamiento y seguimiento 40 y 36 pacientes, respectivamente. Cuatro pacientes del grupo placebo completaron las 4 sesiones simuladas, pero no asistieron a los controles de seguimiento. En la tabla 1 se presentan las características basales de ambos grupos. No se observan diferencias significativas en ninguna de las variables. Los participantes tenían una mediana de edad de 60 años, con importante comorbilidad cardiovascular

y una DE moderada con una mediana de IIEF-EF de 12 (8 – 17) para el grupo activo y de 13 (8 – 17) para el grupo de intervención simulada ($p = 0.352$). En ambos grupos, la mediana del valor del EHS fue de 2, es decir, una rigidez insuficiente para penetrar a su pareja.

EVOLUCIÓN DE LA CALIDAD DE LA ERECCIÓN 1, 3 Y 6 MESES POST TRATAMIENTO

Los valores de los diferentes parámetros de función eréctil a lo largo del seguimiento están presentados en la tabla 2. La función eréctil, cuantificada a través del IIEF-EF, empeoró a través de los meses de seguimiento en el grupo simulado, presentando una mejoría en el grupo activo a los 3 y 6 meses. La mediana de IIEF-EF a 1, 3 y 6 meses fue de 11 (7.5 – 19.5), 15 (9.3 – 22.5) y 15 (7 – 22) en el grupo activo; y 10 (6 – 18.8), 9 (5.3 – 21) y 8 (6 – 17) en el grupo simulado. El cambio del IIEF-EF, respecto al basal, fue estadísticamente significativo en el grupo activo a los 3 meses de seguimiento, al compararlo con el grupo control ($p < 0.01$).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

	TRATAMIENTO ACTIVO	TRATAMIENTO SIMULADO	VALOR-P
Nº de pacientes	40	36	
Mediana edad en años (RIQ)	60 (54 – 66)	60 (53 – 65)	0.826
Mediana de duración DE en años (RIQ)	3 (2 – 6)	4.5 (3 – 6)	0.099
Mediana IMC en Kg/m ² (RIQ)	27 (25 – 30)	28 (26 – 29.8)	0.313
Nº Factores de riesgo cardiovascular (%)			
Diabetes mellitus	12 (30.0%)	11 (30.6%)	0.958
Cardiopatía isquémica	1 (12.5%)	4 (11.1%)	0.184
Hipertensión	23 (57.5%)	27 (75.0%)	0.491
Dislipemia	14 (35.0%)	19 (52.8%)	0.165
Mediana IIEF-EF (RIQ)	12 (8 – 17)	13 (8 – 17)	0.352
Mediana EHS (RIQ)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0.478
Respuestas positivas SEP-2 (%)	17 (42.5%)	19 (52.8%)	0.491
Respuestas positivas SEP-3 (%)	6 (15.0%)	8 (22.2%)	0.556

RIQ: Rango intercuartílico, DE: Disfunción eréctil, IMC: Índice de masa corporal (kg/m²), IIEF-EF: Dominio de función eréctil del índice internacional de función eréctil, EHS: Erection hardness score, SEP: Sexual encounter profile

TABLA 2. PARÁMETROS DE FUNCIÓN ERÉCTIL A LOS 1, 3 Y 6 MESES POST TRATAMIENTO

	TRATAMIENTO ACTIVO	TRATAMIENTO SIMULADO	VALOR-P
Mediana IIEF-EF (RIQ)			
Basal	12 (8 – 16.8)	13 (8 – 17)	0.352
1 mes post tratamiento	11 (7.5 – 19.5)	10 (6 – 18.8)	0.384
Cambio respecto al basal	1 (-0.5 – 5.5)	0 (-8 – 4)	0.066
3 meses post tratamiento	15 (9.3 – 22.5)	9 (5.3 – 21)	0.099
Cambio respecto al basal	3.5 (0 – 10)	-0,5 (-10.5 – 1)	0.004*
6 meses post tratamiento	15 (7 – 22)	8 (6 – 17)	0.435
Cambio respecto al basal	1 (-1 – 6.8)	0 (-4 – 2)	0.246
N° EHS 3-4 (%)			
Basal	13 (32.5%)	14 (38.9%)	0.561
1 mes post tratamiento	18 (45.0%)	12 (33.3%)	0.378
3 meses post tratamiento	18 (45.0%)	15 (41.7%)	0.807
6 meses post tratamiento	21 (52.5%)	10 (27.8%)	0.028*
N° SEP-2 positivo (%)			
Basal	17 (42.5%)	19 (52.8%)	0.491
1 mes post tratamiento	23 (57.5%)	21 (58.3%)	0.884
3 meses post tratamiento	18 (45.0%)	22 (61.1%)	0.258
6 meses post tratamiento	21 (52.5%)	20 (55.6%)	0.821
N° SEP-3 positivo N° (%)			
Basal	6 (15.0%)	8 (22.2%)	0.556
1 mes post tratamiento	9 (22.5%)	8 (22.2%)	0.762
3 meses post tratamiento	12 (30.0%)	11 (30.6%)	0.864
6 meses post tratamiento	11 (27.5%)	5 (13.9%)	0.146
N° GAQ-1 positivo (%)			
1 mes post tratamiento	15 (37.5%)	14 (38.9%)	0.878
3 meses post tratamiento	18 (45.0%)	11 (30.6%)	0.342
6 meses post tratamiento	16 (40.0%)	5 (13.9%)	0.011*

*p<0.005 estadísticamente significativo

RIQ: Rango intercuartílico, DE: Disfunción eréctil, IMC: Índice de masa corporal (kg/m²), IIEF-EF: Dominio de disfunción eréctil del índice internacional de función eréctil, EHS: Erection hardness score, SEP: Sexual encounter profile, GAQ: Global assessment question

En la medición basal, 13 (32.5%) pacientes del grupo activo y 14 (38.9%) pacientes del grupo simulado tenían una rigidez suficiente para penetrar. En el grupo activo, los participantes con EHS 3-4 a los 1, 3 y 6 meses fueron 18 (45.0%), 18 (45.0%) y 21 (52.5%), respectivamente. En el grupo simulado, los hombres con EHS 3-4 a los 1, 3 y 6 meses de seguimiento fueron 12 (33.3%), 15 (41.7%) y 10 (27.8%), respectivamente. A los 6 meses de seguimiento, el número de pacientes con rigidez peniana suficiente para penetrar fue significativamente mayor en el grupo activo (p<0.05), como se puede observar en la figura 2.

El número de pacientes del grupo activo que respondieron positivamente a la pregunta SEP2 (capacidad de insertar el pene en la vagina de la pareja) fueron 23 (57.5%), 18 (45.0%) y 21 (52.5%) a los 1, 3 y 6 meses; respectivamente. En el grupo simulado, 21 (58.3%), 22 (61.1%) y 20 (55.6%) respondieron positivamente a los 1, 3 y 6 meses post-tratamiento; respectivamente. En cuanto a la pregunta SEP3 (erección de una duración suficiente para una relación sexual exitosa), 9 (22.5%), 12 (30.0%) y 11 (27.5%) pacientes del grupo activo respondieron positivamente a los 1, 3 y 6

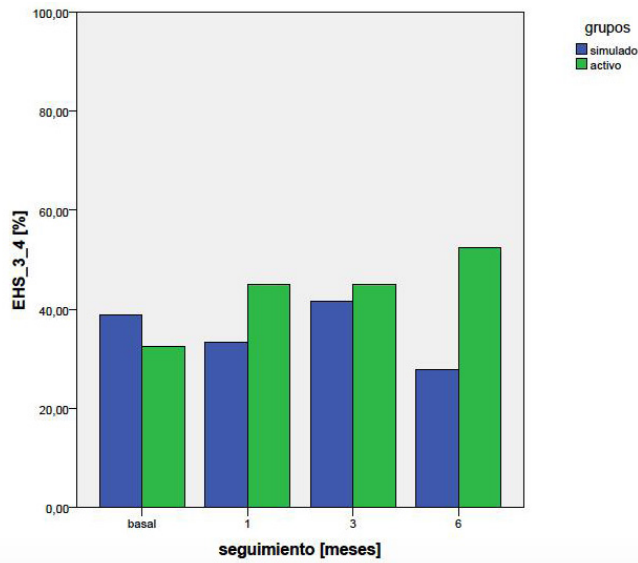


Figura 2. Porcentaje de pacientes con EHS 3-4 durante el seguimiento

meses; respectivamente. En el grupo simulado, 8 (22.2 %), 11 (30.6 %) y 5 (13.9 %) respondieron positivamente a los 1, 3 y 6 meses de seguimiento; respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos para las respuestas en ninguna de las 2 preguntas.

Por último, al aplicar la pregunta GAQ1, que interroga acerca de si el tratamiento mejoró la función eréctil del paciente, se observa una diferencia significativa a los 6 meses, con 16 (40.0 %) y 5 (13.9 %) pacientes respondiendo positivamente en los grupos activo y simulado (Figura 3); respectivamente ($p < 0.05$).

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

No se produjeron efectos adversos durante la fase de tratamiento ni durante el seguimiento en ninguno de los 2 grupos de pacientes.

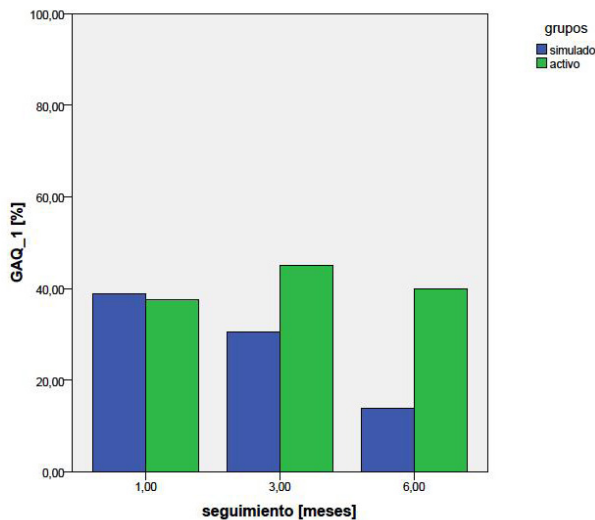


Figura 3. Porcentaje de respuestas positivas a GAQ1 durante el seguimiento

DISCUSIÓN

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, ciego, controlado con intervención simulada; donde se evaluó el efecto de las ondas de choque lineales electromagnéticas de baja intensidad sobre la función eréctil en pacientes con DE de etiología vascular, presentándose en esta tesina un sub-análisis de los pacientes que presentaban DE refractaria a IPDE5.

El tratamiento fue bien tolerado, ya que ningún paciente presentó efectos adversos. El grupo de hombres fue homogéneo, sin diferencias significativas en ninguna de las variables basales estudiadas entre los dos grupos. Antes de iniciar el estudio, los pacientes tenían en su mayoría una DE moderada (mediana de IIEF-EF de 12 y 13 en el grupo activo y simulado, respectivamente).

Al comparar las respuestas de ambos grupos, se observan mejorías estadísticamente significativas en el grupo sometido a LI-ESWT a los 3 meses (mejoría del IIEF-EF) y a los 6 meses [rigidez peniana (EHS) y respuesta global (GAQ)].

El uso de LI-ESWT en ratas diabéticas ha demostrado mejorías funcionales en DE, asociado con una mayor expresión de marcadores endoteliales, como óxido nítrico sintasa (eNOS) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esta evidencia sugiere un mayor recambio endotelial en los cuerpos cavernosos, apoyando la teoría que la proliferación endotelial pudiera jugar un importante rol en la respuesta eréctil de los pacientes sometidos a LI-ESWT¹¹⁻¹³.

Otros trabajos en ratas han estudiado el efecto sobre células progenitoras. Qiu et al., demostraron que la aplicación de LI-ESWT sobre ratas diabéticas provoca un reclutamiento de células progenitoras en los cuerpos cavernosos (células marcadas con un análogo de timidina), con una concentración celular 9 veces mayor en el grupo tratado vs el no tratado¹¹. Posteriormente Li et al., reprodujeron el estudio, añadiendo la medición de factor 1 derivado de células estromales, sugiriendo que éste tiene un rol en el reclutamiento de las células progenitoras¹⁴.

Estudios con tejido cavernoso de rata in vitro, donde se midió la relajación de células musculares asociadas y no asociadas a endotelio; han demostrado que la relajación muscular provocada por LI-ESWT no sería mediada siempre por óxido nítrico, ya que no se evidenció relajación nitrinérgica durante el estudio¹⁵. El efecto vasodilatador de las ondas de choque pareciera ser independiente de esta molécula, a través de un efecto vasodilatador directo.

Estudios in vitro y en animales han demostrado que las ondas de choque podrían provocar regeneración nerviosa a través de proliferación de células de Schwann. Un estudio en ratas, donde se provocó DE mixta quirúrgica (vascular y nerviosa), demostró un aumento en las concentraciones de S100 (marcador de células de Schwann maduras)¹⁴; lo cual fue repetido in vitro, observándose proliferación de estas células posterior a la aplicación de LI-ESWT¹⁴.

Hasta la fecha, se han publicado más de 15 estudios clínicos (controlados y no controlados) acerca de la aplicación de diferentes tipos de LI-ESWT en pacientes con DE. El tipo de energía, los protocolos de tratamiento, los criterios de inclusión/exclusión, la etiología de la DE, duración del seguimiento, variables a medir y los resultados varían considerablemente entre dichos estudios⁷.

Seis de los trabajos publicados estudian la utilidad de LI-ESWT en pacientes refractarios a IPDE5¹⁶⁻²¹. De estos trabajos, cinco son estudios de cohorte no controlados, con una sola rama, que describen un incremento en IIEF-ED y EHS posterior a la aplicación de LI-ESWT. El único trabajo con menor riesgo de sesgos (ya que es prospectivo, ciego, aleatorizado y controlado con intervención simulada) es el publicado en 2016 por Kitrey et al¹⁷.

En el estudio de Kitrey et al. 55 de 58 pacientes finalizaron el estudio. Fueron aleatorizados en 2 ramas; 37 fueron tratados con LI-ESWT electrohidráulicas focales y 18 recibieron tratamiento simulado. Un mes después de finalizado el protocolo, se observó una mediana de mejoría de 5 puntos en el IIEF-EF en pacientes activos y de 0 en pacientes simulados ($p < 0.05$). Además, la cantidad de pacientes con rigidez suficiente para penetrar (EHS > 2) fue de 20 en el grupo activo y de 0 en el grupo simulado ($p < 0.05$)¹⁷. Los resultados, al igual que los presentados en el estudio actual, apoyan el rol de LI-ESWT en DE refractaria a IPDE5. Sin embargo, si bien nosotros obtuvimos una tendencia a la mejoría en algunos parámetros al mes de seguimiento, esta diferencia precoz (1 mes de seguimiento) no es significativa en nuestro estudio.

Tres diferencias importantes entre el estudio de Kitrey et al. y nuestro protocolo son que, en el primero se objetivó el flujo arterial peniano con el cálculo del área bajo la curva derivada de una medición por pletismografía; se sometió a LI-ESWT activa a 16 de 18 pacientes del grupo simulado al finalizar el estudio; y que las ondas utilizadas fueron electrohidráulicas y focales, a diferencia

de las ondas electromagnéticas y lineales utilizadas en el actual trabajo. Estas últimas actúan sobre los tejidos de manera más extensa (70 mm) y homogénea en un menor tiempo.

Se han publicado 3 meta-análisis de LI-ESWT, comparando los resultados sobre IIEF-EF en estudios clínicos aleatorizados con intervención simulada²²⁻²⁴. Todos los meta-análisis concluyen que existe una superioridad de las ondas de choque vs intervención simulada. Las mejorías del IIEF-EF son de 2.00 (95% CI 0.99–3.00, $P < 0.0001$) para el de Lu et al.²²; 2.54 (95% CI 2.12–2.95, $P < 0.0001$) para el de Angulo et al.²³; y 4.17 (95% CI -0.5–8.3, $P < 0.0001$) para el de Clavijo et al.²⁴. Sin embargo, al hacer un análisis de la calidad de los datos incluidos en los meta-análisis (criterios de inclusión, protocolos, aleatorización y variables medidas) se puede observar un alto riesgo de sesgos en los diferentes trabajos⁷.

El actual trabajo, sería el mayor estudio controlado-aleatorizado que utiliza LI-ESWT en pacientes no respondedores a IPDE5. A diferencia de los previamente publicados, no sólo se ha llevado a cabo una distribución aleatorizada en dos ramas, si no que se ha medido la respuesta eréctil con un completo arsenal de preguntas y cuestionarios validados para DE. El hecho de incluir preguntas como SEP2 y SEP3 (no incluidas en el trabajo de Kitrey et al.), y sobre todo la pregunta de evaluación global, le confiere una mayor robustez a nuestros resultados. Creemos que la importancia de estudio radica en tratar de aclarar el nicho de las LI-ESWT en los algoritmos de tratamiento de la DE. No sólo se debe estudiar si esta herramienta es efectiva en el tratamiento de la DE, sino que se debe seguir trabajando en el reconocimiento del tipo de paciente al cual debe ser indicada.

El actual estudio contó con un número limitado de pacientes, con un seguimiento posterior al tratamiento de sólo 6 meses. Se utilizó un protocolo de aplicación de LI-ESWT sugerido por el fabricante de la máquina, que pudiera no ser el óptimo para estos pacientes. En futuros estudios se podría considerar la medición no invasiva de la vascularización de los cuerpos cavernosos durante el seguimiento, por ejemplo, a través de pletismografía peniana, antes y después del tratamiento, para medir cambios en el flujo arterial del tejido cavernoso.

CONCLUSIONES

En el presente grupo de pacientes con DE vascular refractarios a IPDE5, la aplicación de LI-ESWT electromagnéticas lineales produjo una mejoría significativa en diferentes parámetros

de función eréctil a los 3 y 6 meses al compararlo con un grupo similar, que fue sometido a intervención simulada.

El tratamiento con ondas electromagnéticas de baja intensidad fue un tratamiento seguro, ya que no se observaron eventos adversos durante el desarrollo del estudio.

Sólo existe un trabajo previo que lleva a cabo una comparación de dos ramas de pacientes con DE refractaria, mostrando resultados también beneficiosos. El actual estudio posee un mayor número de pacientes, un seguimiento más prolongado y una evaluación con un mayor número de cuestionarios de función eréctil.

Estos resultados se suman a los múltiples estudios publicados hasta la fecha acerca de LI-ESWT en el tratamiento de DE. La información obtenida en estos estudios es contradictoria, con un alto riesgo de múltiples sesgos. Para que finalmente se pueda definir el real rol de LI-ESWT en el arsenal terapéutico de la DE, será necesaria la realización de un gran estudio multicéntrico para cada tipo de máquina, con un seguimiento mayor a 1 año, incluyendo no sólo diferentes protocolos de tratamiento sino pacientes con diferentes etiologías de DE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hatzimouratidis, K. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur. Urol.* 57, 804–814 (2010).
2. Travison TG. et al. The natural progression and regression of erectile dysfunction: follow-up results from the MMAS and MALES studies. *J Sex Med.* 8:1917-24 (2011).
3. Latini, D. M. et al. Psychological impact of erectile dysfunction: validation of a new health related quality of life measure for patients with erectile dysfunction. *J. Urol.* 168, 2086–2091 (2002)
4. Hanson-Divers, C., Jackson, S. E., Lue, T. F., Crawford, S. Y., Rosen, R. C. Health outcomes variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction. *J. Urol.* 159, 1541–1547 (1998)
5. Billups KL. Sexual dysfunction and cardiovascular disease: integrative concepts and strategies. *Am J Cardiol.* 26; 57M-61M (2005).
6. Jackson G. et al. The assessment of vascular risk in men with erectile dysfunction: the role of the cardiologist and general physician. *Int J Clin Pract.* 67, 1163-72 (2013)
7. Fode M. et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? *Nat Rev Urol.* 14, 593-606 (2017).
8. Gruenwald, I., Kitrey, N. D., Appel, B., Vardi, Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy in vascular disease and erectile dysfunction: theory and outcomes. *Sexual Med. Rev.* 1, 83–90 (2013).

9. Bongrazio, M. et al. Shear stress modulates the expression of thrombospondin 1 and CD36 in endothelial cells in vitro and during shear stress-induced angiogenesis in vivo. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 19, 35–48 (2006).
10. Belik, D. et al. Endothelium-derived microparticles from chronically thromboembolic pulmonary hypertensive patients facilitate endothelial angiogenesis. *J. Biomed. Sci.* 23, 462 (2016)
11. Qiu, X. et al. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J. Sex. Med.* 10, 738–746 (2013).
12. Liu, J. et al. Evaluation of the effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *IJMS* 14, 10661–10673 (2013)
13. Lei, H. et al. Low-intensity pulsed ultrasound improves erectile function in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Urology* 86, 1241.e11 (2015).
14. Li, H. et al. Low-energy shock wave therapy ameliorates erectile dysfunction in a pelvic neurovascular injuries rat model. *J. Sex. Med.* 13, 22–32 (2016)
15. Assaly-Kaddoum, R. et al. Low intensity extracorporeal shock wave therapy improves erectile function in a model of type II diabetes independently of NO/cGMP pathway. *J. Urol.* 196, 950–956 (2016).
16. Gruenwald, I., Appel, B., Vardi, Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy — a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J. Sex. Med.* 9, 259–264 (2012).
17. Kitrey, N. D. et al. Penile low intensity shock wave treatment is able to shift PDE5i nonresponders to responders: a double-blind, sham controlled study. *J. Urol.* 195, 1550–1555 (2016).
18. Chung, E. & Cartmill, R. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open label single-arm prospective clinical trial. *BJU Int.* 115 (Suppl. 5), 46–49 (2015).
19. Srinivasan, V. S., Reddy, R. K., Shultz, T. & Denes, B. Low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a study in an Indian population. *Can. J. Urol.* 22, 7614–7622 (2015)
20. Bechara, A., Casabé, A., De Bonis, W. & Ciciclia, P. G. Twelve-month efficacy and safety of low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction in patients who do not respond to phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Sex. Med.* 4, e225–e232 (2016).
21. Tsai CC. et al. Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy Can Improve Erectile Function in Patients Who Failed to Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Am J Mens Health.* 11:1781-1790 (2017).
22. Lu, Z. et al. Low-intensity extracorporeal shock wave treatment improves erectile function: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 71, 223–233 (2017).
23. Angulo, J. C. et al. Efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction. *Actas Urol Esp.* 41, 479-490 (2017).
24. Clavijo, R. I., Kohn, T. P., Kohn, J. R. & Ramasamy, R. Effects of low-intensity extracorporeal shockwave therapy on erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *J. Sex. Med.* 14, 27–35 (2017).

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE

TÍTULO: Tratamiento de la disfunción eréctil con Ondas de choque lineales, electromagnéticas de baja intensidad.
Estudio aleatorizado con placebo.

PROMOTOR: Fundació Puigvert

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Sánchez Curbelo (Servicio de Andrología)

Yo,..... (Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con..... (Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º - Cuando quiera.

2º - Sin tener que dar explicaciones.

3º - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha

Firma del Investigador

Fecha

ANEXO 1

DOMINIO DE FUNCIÓN ERÉCTIL DEL ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL (IIEF-EF)

DURANTE LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS	RESPUESTA					
¿Con qué frecuencia usted fue capaz de lograr una erección durante durante la actividad sexual?	No tuve actividad sexual	casi nunca o nunca	menos de la mitad de las veces	aproximadamente la mitad de las veces	más de la mitad de las veces	siempre o casi siempre
Cuando tuvo usted erecciones con estímulo sexual, ¿con qué frecuencia fueron suficientemente fuertes para la penetración?	No tuve actividad sexual	casi nunca o nunca	menos de la mitad de las veces	aproximadamente la mitad de las veces	más de la mitad de las veces	siempre o casi siempre
Cuando intentó relaciones sexuales, ¿con qué frecuencia pudo mantener la erección después de penetrar a su pareja?	No intenté realizar el acto	casi nunca o nunca	menos de la mitad de las veces	aproximadamente la mitad de las veces	más de la mitad de las veces	siempre o casi siempre
Durante las relaciones sexuales, ¿cuán difícil fue mantener la erección hasta finalizar?	No intenté realizar el acto	extremadamente difícil	muy difícil	difícil	algo difícil	fácil
Cuando usted intentó una relación sexual, ¿con qué frecuencia fue satisfactoria para usted?	No intenté realizar el acto	casi nunca o nunca	menos de la mitad de las veces	aproximadamente la mitad de las veces	más de la mitad de las veces	siempre o casi siempre
¿Cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?		Muy baja	Baja	Moderada	Elevada	Muy elevada

EVALUACIÓN DE ESTE CUESTIONARIO:

- 30-26: Sin DE
- 25-22: DE leve
- 21-11: DE moderada
- 10-6: DE grave

ANEXO 2

CUESTIONARIO ESCALA DE DUREZA DE LA ERECCIÓN (EHS)

Por favor, marque con una "X" el estado que mejor describe el estado de su erección cuando intentó tener relaciones sexuales en las últimas 4 semanas.

EHS1 <input type="checkbox"/>	EHS2 <input type="checkbox"/>	EHS3 <input type="checkbox"/>	EHS4 <input type="checkbox"/>
El pene aumenta de tamaño pero no esta rígido. (Sin erección)	El pene está rígido, pero no lo suficiente para permitir la penetración. (Ligera)	El pene tiene la rigidez suficiente para permitir la penetración, pero no está completamente rígido. (Moderada)	El pene está completamente rígido.

ANEXO 3

PERFIL DE ENCUENTROS SEXUALES (SEP-2 Y 3)

SEP-2:

¿En las últimas 4 semanas logró penetrar el pene en la vagina de su pareja?

Sí: ___ No: ___

SEP-3:

¿En las últimas 4 semanas sus erecciones fueron lo suficientemente duraderas para lograr una relación sexual satisfactoria?

Sí: ___ No: ___

ANEXO 4

PREGUNTAS DE EVALUACIÓN GLOBAL (GAQ)

GAQ-1:

¿El tratamiento que recibió ha mejorado su función eréctil en las últimas 4 semanas?

Sí: ___ No: ___