

# Efectividad de las ondas de choque de baja intensidad con enfoque linear a los 6 meses del tratamiento de varones con disfunción eréctil y factores de riesgo vascular asociado

## *Effectiveness of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy with Linear Approach after 6 Months of Treatment on Patients with Erectile Dysfunction (ED) Associated Vascular Risk Factors*

Amado Bechara, Adolfo Casabé, Walter De Bonis

*Instituto Médico Especializado (IME), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

**Introducción:** El uso de ondas de choque de baja intensidad (LISW) es una novedosa modalidad de tratamiento en disfunción eréctil (DE).

**Objetivo:** Evaluar la efectividad y seguridad de LISW con enfoque linear, luego de 6 meses de finalizado el tratamiento en varones con DE y factores de riesgo vascular (FRV).

**Material y método:** Estudio prospectivo, longitudinal, observacional en 25 pacientes con DE y FRV. El tratamiento consistió en aplicar 20.000 LISW en 4 sesiones semanales de 5000 ondas de choque de 0,09 mJ/mm<sup>2</sup> de intensidad, aplicadas en el pene y en el periné (1800 y 3200, respectivamente). Las medidas de evaluación de eficacia fueron el IIEF-6, el SEP 2, el SEP 3 y una pregunta de evaluación global (GAQ) tomada al inicio, al 1.º, 3.º y 6.º mes postratamiento. Además, se consideró a aquellos pacientes que mejoraron los 3 parámetros de evaluación de eficacia (IIEF-6, SEP 2, SEP 3) y respondieron afirmativamente a la GAQ. Fueron aplicadas variables de cálculo para considerar una significancia estadística con una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** El 80% de los pacientes completó el estudio. Cinco fueron excluidos por pérdida de seguimiento. La mediana de la edad fue 63 años. El incremento del IIEF-6 fue significativo desde el 3.º mes y se sostuvo hasta los 6 meses, cuando alcanzó una media de 5 puntos. El SEP 2 y el 3 mejoraron significativamente. El 75% de los pacientes tratados manifestó mejoras con el tratamiento. El 60% mejoró los 3 parámetros de erección y respondió afirmativamente a la GAQ. Ningún paciente manifestó eventos adversos relacionados con el tratamiento.

**Conclusiones:** El uso de LISW en varones con DE y FRV fue efectivo y seguro, con mejoras en la respuesta eréctil en más de la mitad de los pacientes. Estudios multicéntricos, controlados y con mayor número de pacientes reafirmarían el beneficio de esta nueva línea de tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Terapia de ondas de choque de baja intensidad, Disfunción eréctil, IFDE5.

**Introduction:** Low-intensity extracorporeal shock wave therapy (LIESWT) to the penis has recently emerged as a promising modality in the treatment of ED.

**Objective:** to assess the effectiveness and safety of LIESWT on patients with ED and vascular risk factors associated (VRF).

**Materials and methods:** Open label, prospective, longitudinal and observational study. The study involved an uncontrolled population of 25 patients. The treatment consisted in applying 20,000 shock waves during a period of four weeks. In each session, the patient received 5000 shock waves of 0.09 mJ/mm<sup>2</sup>: 1800 were applied on the penis (900 on each corpus cavernosum), and 3200 were applied on the perineum (1600 on each crus). Effectiveness was assessed by IIEF-6, SEP 2, SEP 3 and GAQ taken at baseline and at month, 3rd month and 6th month post-treatment. Patients who improved the 3 parameters for assessing efficacy (IIEF-6, SEP 2, SEP 3) and responded positively to the GAQ were considered global responders. Adverse events were recorded. Statistical variables were applied and findings were considered to be statistically significant whenever the P value was  $< 0.05$ .

**Results:** Eighty percent (mean age 63) of the patients completed the study. Five patients were lost to follow-up and were excluded from the analysis. The increase in IIEF was significant from the three months posttreatment, averaging 5 points. The SEP 2 and 3 improved significantly. 75% of patients showed improvement with treatment. 60% of patients improved 3 parameters erection and responded positively to the GAQ.

There were no patients reporting treatment-related adverse events.

**Conclusions:** LIESWT for men with ED and associated VRF was safe and effective and restoring erectile response in more than 50% of patients. A large scale multicenter study is required to determine the benefits of this treatment for ED.

**KEY WORDS:** Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy, Erectile Dysfunction, PDE5I.

Recibido enero 2015 - Aceptado enero 2015  
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia  
Email: amabecha@hotmail.com

Received on January 2015 - Accepted on January 2015  
Conflicts of interest: none

## INTRODUCCIÓN

El advenimiento de los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (IFDE5) desde 1998 ha modificado considerablemente el tratamiento de la disfunción eréctil (DE).

Actualmente, la premisa es detectar los factores de riesgo asociados a la DE con el propósito de modificar los factores reversibles (sobrepeso, sedentarismo, tabaquismo, alcohol, hipogonadismo), y diagnosticar y tratar los factores vasculares asociados (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular y dislipemias). Los tratamientos actuales para la DE se basan en terapias sintomáticas que consideran diferentes líneas de tratamiento médico y quirúrgico.

Sin embargo, ninguno de estos tratamientos es curativo al no restablecer el flujo sanguíneo de los cuerpos cavernosos y/o la función endotelial. En la actualidad, existen líneas de investigación que buscan regenerar los tejidos a través del implante de células madre o la terapia génica<sup>1,2</sup>.

A pesar de la elevada eficacia del tratamiento de la DE con IFDE5, persiste un número variable de pacientes que van del 40% al 50%, dependiendo de la génesis de la disfunción, que no responden al tratamiento, aun luego de algunas medidas útiles para su optimización, entre ellas, la combinación de tratamientos<sup>3-7</sup>. Las segundas y terceras líneas de tratamiento son la autoinyección de drogas vasoactivas, los dispositivos de vacío y los implantes de prótesis penianas, los cuales no son aceptados por muchos pacientes.

Desde hace algunos años se ha comenzado a utilizar ondas de choque de baja intensidad (LISW) para el tratamiento de la DE. Una onda de choque es una onda de presión abrupta (movimiento de vibración) producida por un objeto que viaja más rápido que la velocidad del sonido (< 10 nanosegundos) que produce diferencias de presiones extremas y aumento de la temperatura<sup>8</sup>.

Desde la década de los ochenta, las ondas de choque de diversas intensidades se han usado terapéuticamente en medicina. Las de alta intensidad (presión 450 bar) para el tratamiento de la litiasis urinaria, las de mediana intensidad (presión 200 bar) para el tratamiento de artralgias, tendinitis y bursitis, y, recientemente, las de baja intensidad (presión 80 bar) para el tratamiento de la DE.

La idea de aplicar LISW al pene deriva de estudios en animales en los que la energía de ondas de choque aplicada al miocardio de cerdos mejoró la isquemia que induce la disfunción miocárdica<sup>9</sup>.

Extrapolando estos hallazgos a la DE, se postuló que las ondas de choque aplicadas en el pene podrían mejorar el flujo sanguíneo y la función endotelial mediante la estimulación de la angiogénesis en el cuerpo cavernoso.

Basados en las premisas anteriores, el objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad y la seguridad a los 6 meses del uso de las ondas de choque de baja intensidad para el tratamiento de varones con DE y los factores de riesgo vascular asociados (FRV) con respuesta insuficiente a los IFDE5.

## OBJETIVO

Evaluar la efectividad y seguridad del uso de las ondas de choque de baja intensidad (LISW) con enfoque lineal, luego de 6 meses de tratamiento de varones con DE y FRV con insuficiente respuesta a los IFDE5.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó adelante un estudio de investigación naturalista, prospectivo, longitudinal, observacional e independiente para evaluar la efectividad de LISW en el tratamiento de una población no controlada de varones sexualmente activos con DE y factores de riesgo vascular asociados, con respuesta insuficiente a IFDE5.

Fue utilizado un equipo de tecnología médica emisor de LISW llamado RENOVA NR (*L SWT-linear shockwave therapy*-) de la empresa Direx Group. Este dispositivo, que utiliza ondas de choque enfocadas en línea, difiere de los modelos anteriores, ya que tiene una cobertura del órgano superior (70 mm), por lo tanto es capaz de aplicar las ondas de choque con mejor precisión sobre la crura y los cuerpos cavernosos del pene (Ver Figura 1).

Los criterios de inclusión consideraron pacientes de sexo masculino sexualmente activos con respuesta insuficiente a la terapia oral con IFDE5 a dosis máximas y con FRV presentes (diabetes, hipertensión, dislipemias, enfermedad cardiovascular). Fueron excluidos pacientes sin FRV, con hipogonadismo no tratado o con antecedentes de cirugía pelviana u origen



**Figura 1.** Equipo de ondas de choque con enfoque lineal (RENOVA NR). Área de exposición.

neurológico de la DE (prostatectomizados, cirugías pélvicas o lesionados medulares).

Fueron tenidos en cuenta pacientes con respuesta insuficiente a los IFDE5, aquellos que, luego de cumplimentar todas las medidas de optimización habitualmente sugeridas, manifestaban no lograr ni mantener erecciones suficientes para la penetración y presentaban un Índice Internacional de la Función Eréctil de 6 preguntas (IIEF-6), bajo la acción de estos fármacos, inferior a 26<sup>10,11</sup>.

La gravedad de la disfunción eréctil se clasificó en 5 categorías<sup>10</sup>:

- ✦ Sin DE: score 26 a 30.
- ✦ DE leve: score de 22 a 25.
- ✦ DE leve a moderada: score 17 a 21.
- ✦ DE moderada: score 11 a 16.
- ✦ DE grave: score 6 a 10.

Las medidas de evaluación utilizadas fueron el IIEF-6 para evaluar la gravedad de la DE, las preguntas 2 y 3 del perfil de encuentro sexual (SEP 2 y 3) para valorar capacidad de penetración y mantenimiento, y una pregunta de evaluación global (GAQ). Fueron tomadas antes del inicio del tratamiento, al mes, al 3.º mes y al 6.º mes de finalizado el tratamiento.

Finalmente, definimos como paciente con respuesta global (PRG) a aquellos que luego del tratamiento mejoraron los 3 parámetros de evaluación de eficacia (IIEF-6, SEP 2, SEP 3) y respondieron afirmativamente a la GAQ al 3.º y al 6.º mes postratamiento.

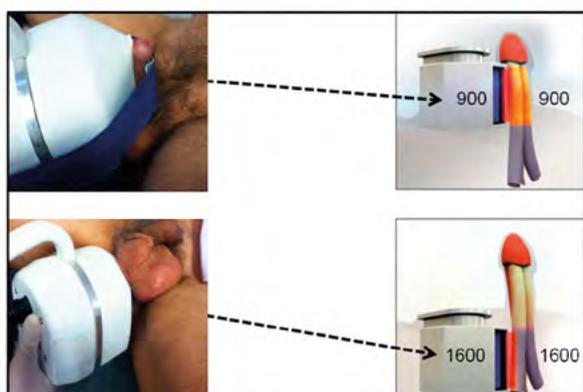
En total 25 pacientes fueron incluidos en el estudio, quienes continuaron bajo tratamiento con IFDE5 a dosis máxima o bajo la toma diaria de acuerdo al esquema que venían utilizando en forma regular, durante el período de tratamiento con LISW y controles posteriores (Tabla 1). Solo fueron considerados para el análisis de los resultados aquellos pacientes que completaron los 6 meses de seguimiento postratamiento.

	Visita 1 Selección (Basal)	Visita 2 1.ª semana de tratamiento	Visita 3 2.ª semana de tratamiento	Visita 4 3.ª semana de tratamiento	Visita 5 4.ª semana de tratamiento	Visita 6 1.º mes de control	Visita 7 3.º mes de control	Visita 8 6.º mes de control
Uso IPDE5	•	•	•	•	•	•	•	•
Historia médica	•							
Examen físico		•	•	•	•	•	•	•
LISW		•	•	•	•			
IIEF-FE SEP 2-3	•					•	•	•
GAQ						•	•	•
Tratamiento		•	•	•	•			
Eventos adversos		•	•	•	•	•	•	•

**Tabla 1.** Diseño del estudio y procedimientos

El tratamiento consistió en aplicar 20.000 ondas de choque durante 4 semanas (4 sesiones). En cada sesión, el paciente recibió 5000 ondas de choque de 0,09 mJ/mm<sup>2</sup>: 1800 aplicadas en el pene (900 en cada cuerpo cavernoso) y otras 3200 en el periné (1600 en la raíz derecha e izquierda cavernosa) Las áreas de tratamiento fueron las mismas en cada sesión. Todas las sesiones se realizaron en forma ambulatoria, durante 20 minutos y sin anestesia (Ver Figura 2).

El estudio fue desarrollado de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y con la Declaración de Helsinki. Fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación local, y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.



**Figura 2.** Distribución de las 5000 ondas de choque semanales. Total: 20.000 en 4 sesiones.

Para el calcular las variables de las características demográficas de los pacientes respondedores y no respondedores, fue aplicado el test Mann-Whitney (las variables continuas se expresarán como su mediana y rango por no tener distribución normal. A su vez, las categóricas se expresarán como valor absoluto y porcentaje).

Para el cálculo de las variables de eficacia, fue utilizado el test de Friedman, con comparaciones individuales aplicando el método de Bonferroni-Dunn. Fue considerada la significancia estadística a una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

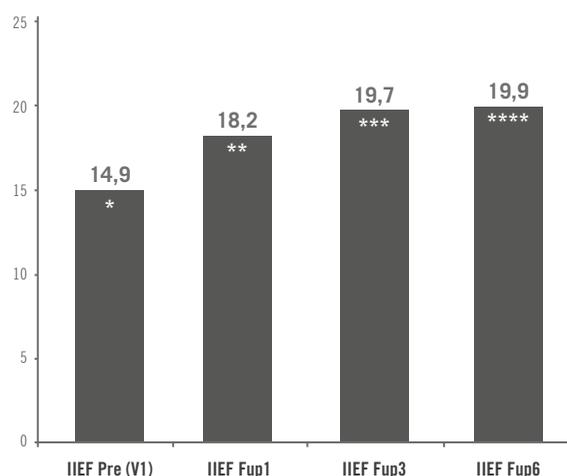
Completaron el estudio el 80% de los pacientes incluidos (20/25). Fueron excluidos 5 pacientes con similares características demográficas por pérdida de seguimiento.

La mediana de la edad y del tiempo de evolución de la DE fue de 63 y 42 meses, respectivamente (Tabla 2).

	Pacientes con DE y FRV
n	20
Mediana de la edad (años)	63
Rango de edad (años)	46-78
Mediana del tiempo de evolución de la disfunción erectil (meses)	42
Rango (meses)	12-132
<b>Gravedad de la DE (de acuerdo con IIEF-6)</b>	<b>%</b>
Grave	20
Moderada	40
Leve a Moderada	35
Leve	5
<b>Factores de riesgo cardiovascular asociados</b>	<b>n (%)</b>
Hipertensión	11 (55)
Diabetes mellitus	11 (55)
Dislipemia	5 (12,5)
Enfermedad arterial coronaria	5 (12,5)

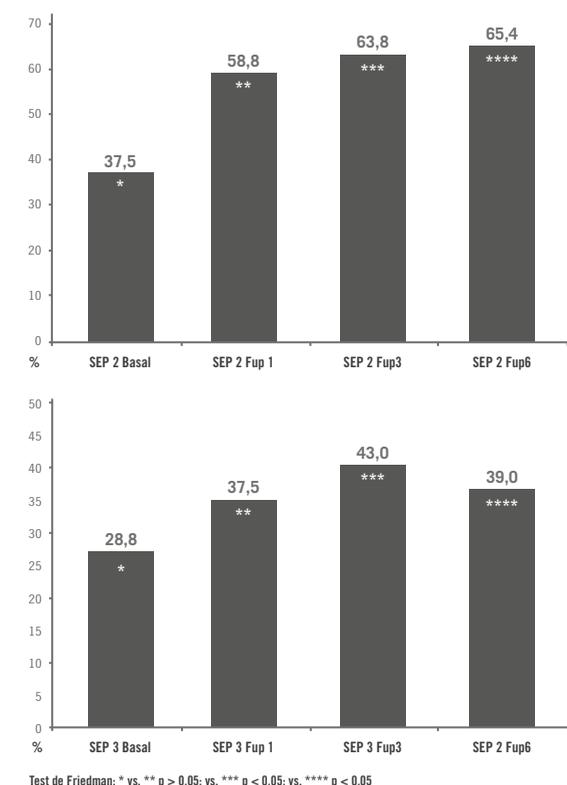
**Tabla 2.** Características demográficas de los pacientes

El incremento del IIEF-6 y los cambios en el SEP 2 y el SEP 3 fueron evidenciados a partir del 1.º mes postratamiento con significancia estadística desde el 3.º mes postratamiento, que se sostuvo hasta el último control a los 6 meses; alcanzó un incremento medio de 5 puntos en el IIEF-6 (Gráficos 1 y 2).



Test de Friedman: \* vs. \*\*  $p > 0,05$ ; vs. \*\*\*  $p < 0,05$ ; vs. \*\*\*\*  $p < 0,05$

**Gráfico 1.** Cambios en el IIEF desde el inicio hasta los 6 meses



Test de Friedman: \* vs. \*\*  $p > 0,05$ ; vs. \*\*\*  $p < 0,05$ ; vs. \*\*\*\*  $p < 0,05$

**Gráfico 2.** Evolución del SEP 2 y del SEP 3

El 75% de los pacientes tratados (15/20) respondieron afirmativamente que el tratamiento había mejorado su respuesta eréctil. Ningún paciente manifestó eventos adversos relacionados con el tratamiento.

### PACIENTE CON RESPUESTA GLOBAL (PRG)

El 60% de los pacientes (12/20) mejoró los 3 parámetros de evaluación de eficacia y respondió afirmativamente a la GAQ. Estos cambios también fueron significativos a partir del 3.º mes y se sostuvieron hasta el 6.º mes postratamiento. No se halló diferencia estadísticamente significativa de edad, tiempo de evolución de la DE (test Mann-Whitney), presencia de comorbilidades y gravedad de la disfunción (test exacto de Fisher) cuando se comparó el PRG de aquel que no mejoró todos los parámetros (Tabla 3).

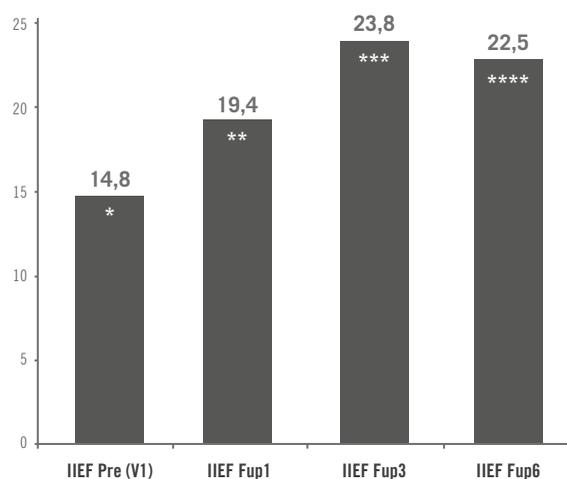
	Respondedores	No Respondedores
n	12	8
Mediana de la edad (años)	61,6*	59,8**
Rango de edad (años)	46-78	62-65
Tiempo de evolución de la DE (meses)	49 <sup>†</sup>	63,8 <sup>††</sup>
Rango (meses)	12-132	6-120
<b>Factores de riesgo cardiovascular asociados</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Hipertensión	6 (50,0) <sup>‡</sup>	5 (62,5) <sup>‡‡</sup>
Diabetes mellitus	7 (58,3) <sup>‡</sup>	4 (50,0) <sup>‡‡</sup>
Dislipemia	2 (16,6) <sup>‡</sup>	3 (37,5) <sup>‡‡</sup>
Enfermedad arterial coronaria	4 (33,3) <sup>‡</sup>	1 (12,5) <sup>‡‡</sup>
<b>Gravedad de la DE (de acuerdo con IIEF-6)</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Grave	1 (8,3) <sup>Δ</sup>	3 (37,5) <sup>ΔΔ</sup>
Moderada	6 (50,0) <sup>Δ</sup>	2 (25,0) <sup>ΔΔ</sup>
Leve a Moderada	5 (41,7) <sup>Δ</sup>	2 (25,0) <sup>ΔΔ</sup>
Leve	0 (0,0) <sup>Δ</sup>	1 (12,5) <sup>ΔΔ</sup>

Test Mann-Whitney: \* vs. \*\* p > 0,05; † vs. †† p > 0,05  
 Test exacto de Fisher: ‡ vs. ‡‡ p > 0,05; Δ vs. ΔΔ p > 0,05

**Tabla 3.** Características demográficas de los pacientes respondedores o no respondedores

En estos pacientes, el incremento del IIEF-6 fue estadísticamente significativo desde la evaluación del 3.º mes postratamiento, alcanzando una media de 9 puntos que se sostuvo hasta el 6.º mes de control (Ver Gráfico 3).

La mejora del IIEF-6 fue mayor cuanto más grave fue la DE, con cambios en 14, 10,8 y 5,8 puntos para pacientes con DE grave, moderada y leve a moderada, respectivamente. Cuatro pacientes llegaron a un score igual o mayor a 26 puntos en el IIEF-6 y el resto disminuyó el grado de severidad (Ver Tabla 4).



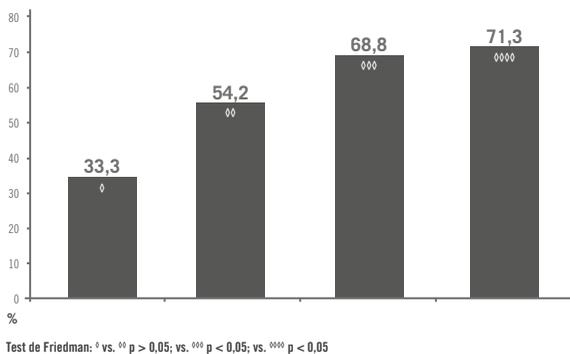
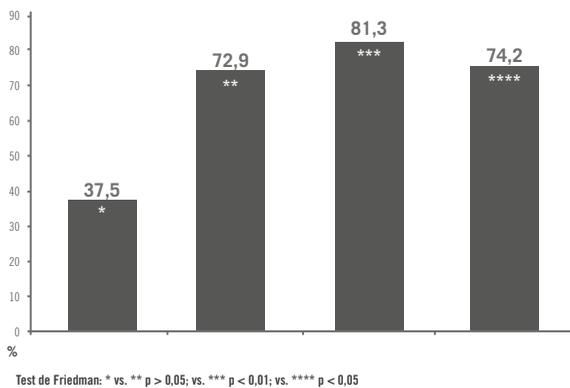
Test de Friedman: \* vs. \*\* p > 0,05; vs. \*\*\* p < 0,05; vs. \*\*\*\* p < 0,05

**Gráfico 3.** Cambios en el IIEF en los pacientes que mejoraron todos los parámetros de evaluación de eficacia (n= 12)

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
	n (%)	n (%)
DE Grave	1 (8,3)	0 (0,0)
DE Moderada	6 (50,0)	0 (0,0)
DE Leve a Moderada	5 (41,7)	4 (33,3)
DE Leve	0 (0,0)	4 (33,3)
Sin DE	0 (0,0)	4 (33,3)

**Tabla 4.** Cambios en la gravedad de la DE luego del tratamiento con LISW y la administración concomitante de IFDE5 (GRG)

En relación con las preguntas SEP 2 y SEP 3, se encontraron también cambios significativos desde el 3.º mes postratamiento hasta finalizar el estudio en los PRG, con respuesta cercana al 70% de los intentos (Ver Gráfico 4).



**Gráfico 4.** Cambios en SEP 2 y en SEP 3 en los pacientes que mejoraron todos los parámetros de evaluación de eficacia (n= 12)

## DISCUSIÓN

La DE es una entidad médica altamente prevalente en varones mayores de 50 años y en la que los antecedentes relacionados con factores de riesgo vascular han sido el común denominador en el origen de este síntoma<sup>12</sup>.

Muchos trabajos han puesto énfasis en considerar la DE como un precursor de enfermedad cardiovascular, así como otros trabajos encuentran una alta tasa de DE en varones con factores vasculares, entre ellos, el síndrome metabólico, la diabetes y la hipertensión arterial<sup>13,14</sup>.

Desde 1998, el uso de los IFDE5 cambio el paradigma de tratamiento en pacientes con DE, ya que alrededor del 60% de los varones pueden recuperar su capacidad eréctil, lo que les permite una vida sexual satisfactoria<sup>15</sup>.

La elección del tipo de IFDE5 y de su régimen de dosis son particulares para cada paciente; sin embargo, algunos son considerados *a priori* no respondedores por errores en la prescripción. Cuando se optimiza la dosis, se reeduca acerca del régimen de comidas en los IFDE5 de corta duración, se incrementan los estímulos sexuales

y se corrigen los niveles hormonales de testosterona. Así se logra recuperar alrededor de un tercio de los pacientes *a priori* no respondedores.

A pesar de la elevada eficacia de los IFDE5, constituidos en la primera línea de tratamiento de la DE, alrededor del 40% de los varones no logran una respuesta adecuada, y deben recurrir a segundas o terceras líneas de tratamiento, o abandonar todo tipo de tratamiento cuando estas últimas no son aceptadas<sup>11</sup>.

Desde hace algunos años se viene considerando la utilización de ondas de choque de baja intensidad para optimizar la respuesta de los IFDE5.

Young y cols. demostraron que el ultrasonido terapéutico favorece la angiogénesis mediante la mejora de la expresión del factor de crecimiento endotelial<sup>16</sup>. Nurzynska y cols. demostraron que las ondas de choque activan *in vitro* líneas celulares progenitoras y precursoras en el corazón humano<sup>17</sup>.

A partir de estos informes iniciales, en la década pasada, las ondas de choque de baja intensidad (LISW) se han utilizado para el tratamiento de la isquemia crónica cardíaca, úlcera de pie diabético, entre otras aplicaciones<sup>9,18-21</sup>.

El mecanismo de acción aún no fue dilucidado completamente. Sin embargo, ha sido demostrado que la baja intensidad de energía induce la producción no enzimática de una cantidad fisiológica de óxido nítrico y activa la cascada intracelular de las vías que permiten liberar factores angiogénicos<sup>22</sup>.

De esta manera, las ondas de choque producen estrés mecánico y microtraumatismos a nivel celular. Se genera así una serie de cascadas biológicas que favorecen la liberación de factores angiogénicos que terminan promoviendo la neovascularización.

Evidencias *in vivo* e *in vitro* han demostrado que las ondas de choque estimulan la expresión de factores de crecimiento relacionados con la angiogénesis, aumentan los niveles celulares de ARNm de VEGF y su receptor, Flt-1, inducen neovascularización y mejora en el suministro de sangre y aumentan significativamente los niveles de los marcadores angiogénicos<sup>9,18-20</sup>.

Al respecto, Qiu y cols. demostraron que la terapia de ondas de choque restauró de manera significativa la

función eréctil en ratas con diabetes mellitus inducida por estreptozotocina a niveles similares al control. Validaron así que su modelo animal se parecía a la situación vista en anteriores ensayos clínicos en humanos. En sus resultados, la mejora de la función eréctil se debería al efecto favorecedor de la regeneración del endotelio y del músculo liso en el pene que proporcionan las ondas de choque. Estos beneficiosos resultados parecen estar mediados por el reclutamiento de las células musculares lisas endógenas<sup>23</sup>.

Recientemente, se han publicado dos estudios observacionales en pacientes pobremente respondedores a IFDE5 que informan la eficacia y seguridad de los equipos emisores de ondas de choque de baja intensidad (LISW), en especial, en pacientes con DE de causa vascular y con pobre respuesta al uso de IFDE5<sup>24,25</sup>.

Vardi y cols. presentaron el primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, con tratamiento simulado que demostró que la terapia de ondas de choque extracorpóreas de baja intensidad tiene un efecto clínico y fisiológico positivo a corto plazo sobre la función eréctil de pacientes respondedores a IFDE5. En su ensayo, la mejora del IIEF-6 fue significativamente superior a la alcanzada con el simulador utilizado. Se observó, además, comparativamente, una mejora hemodinámica en el grupo tratado vs. el simulado de 8,2 vs. 0,1 ml por minuto por dl ( $p < 0,0001$ )<sup>19,26</sup>.

Empleando un esquema de tratamiento similar al ensayo realizado por Vardi y cols., sin embargo, Yee y cols. no encontraron diferencia estadística significativa en el puntaje del IIEF y en el *score* de rigidez en el grupo de 28 pacientes tratados con LISW cuando lo compararon con el grupo de 30 pacientes sometidos a simulación. Pese a esto, sí hallaron diferencia significativa en pacientes con DE grave de acuerdo con el SHIM (Sexual Inventory Index Male), a partir de lo que concluyeron que LISW tuvo eficacia clínica en este subgrupo de pacientes<sup>27</sup>.

En una revisión sistemática de los estudios publicados, Gruenwald encontró que entre el 60% y el 75% de los pacientes tratados con respuesta previa a los IFDE5 eliminaban su dependencia a estos fármacos y fueron capaces de lograr con éxito la erección y la penetración vaginal, y que el 72% de los pacientes no respondedores a IFDE5 antes del tratamiento con LISW se convirtieron en respondedores y capaces de penetración vaginal<sup>28</sup>.

El equipo utilizado en los ensayos anteriores era electrohidráulico, compacto, con una fuente de ondas de choque enfocado (Omnispec ED1000, Medispec Ltd, Germantown, MD, EE.UU.). A diferencia del equipo utilizado en nuestros pacientes, ellos debían estirar el pene y aplicar manualmente el transductor a nivel peniano proximal, medio y distal, y luego en la zona perineal. Con este método operador-dependiente, emplearon un esquema de tratamiento que consistió en dos sesiones por semana durante 3 semanas, que se repitió después de un intervalo sin tratamiento de 3 semanas.

Como ya fue mencionado, nosotros utilizamos un equipo de tecnología médica emisor de LISW llamado Renova NR (LSWT-linear shockwave therapy-) de la empresa Direx Group. Por su diseño, el equipo es operador-independiente: el transductor es capaz de emitir las ondas de choque a lo largo del pene sin necesidad de que el operador deba manipularlo, ya que tiene una cobertura de órgano de 70 mm. Además, el transductor se puede fijar al periné sin que el operador deba sostenerlo.

El diseño aplicado para este estudio fue el planteado desde la casa matriz, es decir, 4 sesiones, una vez por semana, de 20 minutos cada una.

La eficacia de este dispositivo ha sido informada en diferentes escenarios con una mejora promedio de 6,1 en el *score* del IIEF, como se observa en la Tabla 5, lo que supera los cambios mínimos propuestos por Rosen y cols. para considerar que un tratamiento en DE es eficaz<sup>29</sup>.

Autor	Estudio (meses)	N.º	IIEF PRE	IIEF POST	Difer. IIEF	Ref.
Cruz N.	3	46	19,9	23,9	4,0	a
Morales A.	3	35	14,5	18,5	4,0	a
Reisman Y.	12	20	12,3	18,6	6,5	a
Bathia V.	6	26	12,3	18,6	6,3	a
Reisman Y.	6	58	14,8	22,3	7,5	b
Iacono F.	1	42	12,0	23,5	11,5	c
Hind A.	3	12	13,2	20,9	7,7	d
Murali T.	3	16	16,6	25,2	8,6	e
<b>Media</b>			<b>14,4</b>	<b>21,4</b>	<b>7,0</b>	

Referencias: a) ISSM World Meeting 2014 / b) 2<sup>nd</sup> Urology Symposium, Tel Aviv 2014 / c) 16<sup>th</sup> Congress ESSM 2014 / d) 5<sup>th</sup> Panarab Congress 2013 / e) Initial clinical data Renova

**Tabla 5.** Comunicaciones de resultados LIWS (con tecnología Renova NR)

Nosotros evaluamos un grupo de pacientes con disfunción eréctil y factores de riesgo vascular asociado no respondedores a la terapia oral en un estudio piloto de 3 meses de observación. Encontramos una recuperación del 60% de los pacientes tratados con ondas de choque de baja intensidad con enfoque linear<sup>30</sup>.

En el Congreso Argentino de Urología 2014, comunicamos la experiencia de otros 35 pacientes tratados con LISW. Hallamos que el 51,4% (18/35) mejoró todos los parámetros de eficacia con un incremento del puntaje del SHIM de 9,6 puntos (rango: 3 a 15), mientras que el total de coitos exitosos (SEP 3) pasó del 24,7% al 77,6% ( $p < 0,05$ ). Además, el 50% de estos pacientes alcanzaron un SHIM  $\geq 22$  (sin DE)<sup>31</sup>.

En este ensayo, las mejoras en el puntaje del IIEF-6, del SEP 2 y del SEP 3 se hicieron evidentes al primer mes postratamiento, con valores estadísticamente significativos que se alcanzaron al 3.<sup>er</sup> mes postratamiento y que se sostuvieron hasta el final del estudio (Gráficos 1 y 2).

Sin embargo, no todos los pacientes que mejoraron su IIEF-6 tuvieron mejor SEP 2 y SEP 3, y muchos de los que afirmaron que el tratamiento los había mejorado (GAQ) no lo reflejaban en el IIEF-6 o en el SEP 2 o el SEP 3. Esto se puede observar en el Gráfico 2, donde los valores finales del SEP 3 no tuvieron un cambio importante.

Por lo tanto, queremos destacar, como dato adicional y, a diferencia de la comunicación presentada por otros autores, que la consideración de los PRG, es decir, aquellos que mejoraron todas las variables de eficacia (IIEF-6, SEP 2, SEP 3 y GAQ), y no solo el puntaje del IIEF, fortalece el resultado de nuestro estudio. Esto, debido a que las modificaciones del IIEF solo implican mejoría en el puntaje, pero no aseguran que el paciente pueda tener un coito exitoso o completo.

Este grupo de pacientes (PRG) llegó al 70% de coito sexual exitoso bajo la acción de IFDE5 luego del tratamiento con ondas de choque, cifra similar a la informada en los diferentes reportes de la eficacia de los inhibidores de PDE5<sup>32-34</sup>.

Otro aspecto que se debe considerar es que 4 de los 12 pacientes PRG (33%) llegaron a valores normales en la puntuación del IIEF-6, y el resto cambió la gravedad de su DE (Tabla 4).

En el grupo PRG, la edad y el tiempo de evolución de la DE no fueron factores que influyeran en los resultados. Sin embargo, y a pesar que a mayor gravedad de la DE, los cambios en la puntuación del IIEF fueron mayores, hemos observado que del grupo de pacientes con DE grave solo respondió un 25% (Tabla 3). Esta observación está posiblemente de acuerdo con la importancia de definir si el número de sesiones o impactos que recibe el paciente deba ser mayor o repetidos en el tiempo según la gravedad de la DE.

Gruenwald y cols. informan que una segunda ronda de LISW fue beneficiosa en 25 pacientes con respuesta parcial o insatisfactoria luego de una primera sesión<sup>35</sup>.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que nos parece importante considerar. En primer lugar, la falta de un grupo placebo que permita avalar de manera comparativa las diferencias del efecto de las ondas de choque. En nuestra primera comunicación, concurrían dos aspectos que no nos permitían afirmar el sostenimiento y la real eficacia del tratamiento. Uno, su corto seguimiento (3 meses) y, el otro, la falta de un grupo control<sup>30</sup>.

Esta investigación, que se ha extendido a 6 meses de observación con sostenimiento de la respuesta, permite parcialmente soslayar estas deficiencias, considerando que en general el efecto placebo suele ser breve y no sostenido en el tiempo<sup>36</sup>.

Un aspecto interesante es que cada paciente fue comparado consigo mismo antes y después del tratamiento con ondas de choque bajo la acción de IFDE5.

En diseños de estudios pilotos e independientes, el número de pacientes incluidos suele ser pequeño y los resultados no pueden generalizarse. Sin embargo, creemos que, pese a los escasos datos y experiencia comunicada hasta el momento en la literatura, se pueden considerar estos datos como alentadores. No obstante esto, son aún necesarios estudios multicéntricos con un grupo control simulado. Por lo tanto, debemos mantener una cierta cautela con los resultados publicados hasta la fecha.

No podemos afirmar que las mejoras son debidas a los cambios vasculares propuestos por otros autores, ya que al tratarse de un diseño observacional de la práctica clínica, los pacientes no fueron sometidos a ningún tipo

de estudio vascular peniano, como, por ejemplo, un ecodoppler que pueda demostrar cambios vasculares.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestros resultados, el tratamiento con LISW en varones con DE y FRV fue efectivo y seguro, con mejoras en la respuesta eréctil en más de la mitad de los pacientes. Estudios multicéntricos, controlados y con mayor número de pacientes confirmarán el beneficio de esta nueva línea de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lin CS, Xin ZC, Wang Z y cols. Stem cell therapy for erectile dysfunction: a critical review. *Stem Cells Dev.* 2012; 21: 343-351.
2. Hakim L, Van der Aa F, Bivalacqua TJ y cols. Emerging tools for erectile dysfunction: a role for regenerative medicine. *Nat Rev Urol.* 2012; 9: 520-536.
3. Gruenwald I, Shenfeld O, Chen J y cols. Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. *Eur Urol.* 2006; 50: 134.
4. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A y cols. Treatment strategy for "nonresponders" to tadalafil and vardenafil: A real-life study. *Eur Urol.* 2006; 50: 126-132.
5. Eardley I, Donatucci C, Corbin J y cols. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7: 524-540
6. Sommer F, Engelmann U. Future options for combination therapy in the management of erectile dysfunction in older men. *Drugs Aging.* 2004; 21: 555-564
7. Dhir R, Lin HCh, Canfield SE y cols. Combination therapy for erectile dysfunction: an update review. *Asian J Androl.* 2011; 13: 382-390
8. Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E y cols. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. *FEBS Lett.* 2005; 19: 579(30): 6839-6845
9. Nishida T, Shimokawa H, Oi K y cols. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation.* 2004; 110: 3055-3061.
10. Cappelleri J, Rosen R, Smith M y cols. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology.* 1999; 54: 346-351.
11. McMahon C, Smith C, Shabsigh R. Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail. *BMJ.* 2006; 332 (7541): 589-592.
12. Kloner R. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors. *Urol Clin N Am.* 2005; 32: 397-402.
13. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G y cols. A Systematic Review of the Association Between Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Eur Urol.* 2013 Aug 23. pii: S0302-2838(13)00851-8. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.023. [Epub ahead of print].
14. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol.* 2004 Jun; 171(6 Pt 1): 2341-2345.
15. Eardley I, Donatucci C, Corbin J y cols. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7 (1 Pt 2): 524-540.
16. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16: 261.
17. Nurzynska D, Di Meglio F, Castaldo C y cols. Shock waves activate in vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34: 334-342.
18. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K y cols. Lowenergy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation.* 2006; 114: 2823-2830.
19. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y y cols. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J.* 2010; 74: 589-591.
20. Wang CJ, Kuo YR, Wu RW y cols. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res.* 2009; 152: 96-103.
21. Dumfarth J, Zimpfer D, Vögele-Kadletz M y cols. Prophylactic low energy shock wave therapy improves wound healing after vein harvesting for coronary

- artery bypass graft surgery: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86: 1909-1913.
22. Gotte G, Amelio E, Russo S y cols. Short time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. *FEBS Lett.* 2002; 520: 153-5.
23. Qiu X, Lin G, Xin Z y cols. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med.* 2013, 10:738-46.
24. Vardi Y, Appel B, Jacob G y cols. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2010; 58: 243-248.
25. Gruenewald 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.* 2012; 9: 259-264.
26. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A y cols. Does Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Have a Physiological Effect on Erectile Function? Short-Term Results of a Randomized, Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol.* 2012; 187: 1769-1775.
27. Yee Ch, Chan E, See-Ming Hou S y cols. Extracorporeal Shock Wave Therapy in the treatment of Erectile Function. A prospective, randomized, double-blinded, placebo, controlled study. *Int J. Urol.* 2014; 21: 1041-1045.
28. Gruenewald, IE, Kitey N, Appel, B y cols. Low intensity shock wave therapy in vascular disease and erectile dysfunction: Theory and outcomes. *Sex Med Rev.* 2013; 1: 83-90.
29. Rosen RC, Allen KR, Ni X y cols. Minimal Clinically Important Differences in the Erectile Function Domain of the International Index of Erectile Function Scale. *Eur Urol.* 2011; 60: 1010-1011.
30. Bechara A, Casabé A, De Bonis W. Efectividad de las ondas de choque de baja intensidad (LIWS) en varones con disfunción eréctil (DE) no respondedores a IFDE5. Estudio piloto. *Arch. Esp. Urol.* 2015, 58: 152-160.
31. Casabé AR, De Bonis W, Bechara A. Rescate de pacientes refractarios al tratamiento oral de la disfunción eréctil con ondas de choque de baja intensidad. En: Congreso Argentino de Urología 2014.
32. Brock G, Mc Mahon C, Chen K y cols. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of Erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol.* 2002, 168, 1332-1336.
33. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H y cols. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1397-1404.
34. Donatucci C, Eardley I, Buvat J y cols. Vardenafil Study Group. Vardenafil improves erectile function in men with erectile dysfunction irrespective of disease severity and disease classification. *J Sex Med.* 2004, 1: 301-309.
35. Gruenewald IE, Appel, B, Vardi Y. The effect of a second course of low intensity shock waves for ED in partial or non-responders to one treatment course. *J Sex Med.* 2012; 9 (suppl 5): 303-335.
36. Aldás JS. El Placebo y el Efecto Placebo. *Medicina respiratoria.* 2012; 5 (1): 37-46.