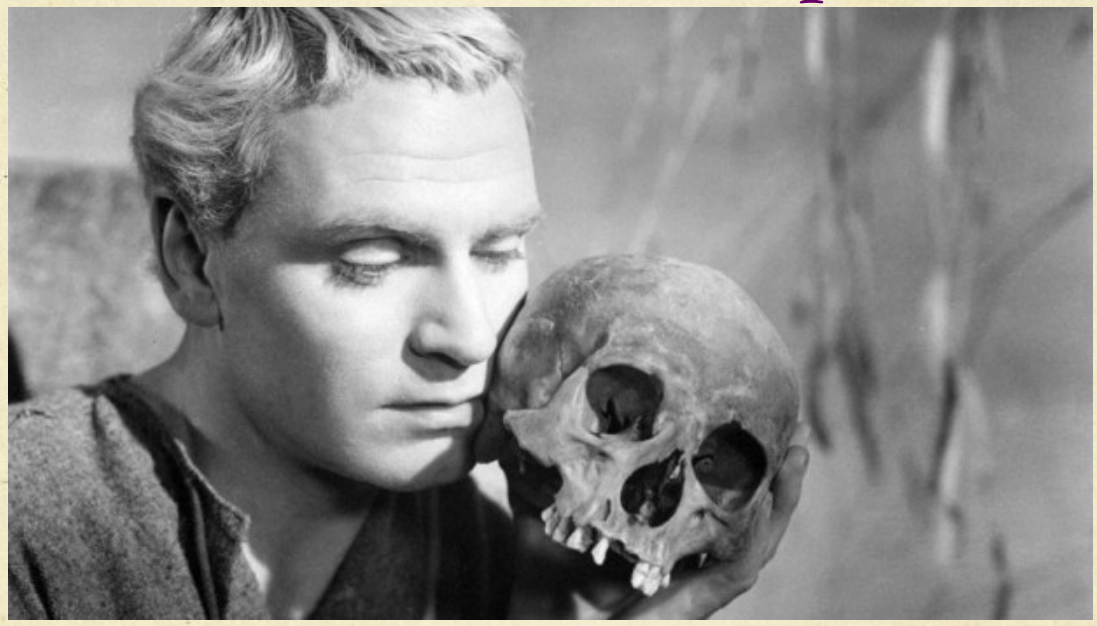
To rehabilitate or not to rehabilitate ?

..... *that is the question ¡¡*



Dr JG Pereira
Sº Urología Hospital Galdakao-Usánsolo.
Urología Clínica Bilbao IMQ Zorrotzaure

“Man survives earthquakes, experiences the horrors of illness, and all of the tortures of the soul.

But the most tormenting tragedy of all time is, and will be, the tragedy of the bedroom.”

Tolstoy

.....MÁS PREGUNTAS QUE RESPUESTAS...

¿ Qué fármaco utilizar? ¿qué vía?
¿ Cuándo comenzar?
¿ Durante cuanto tiempo mantener la rehabilitación?
¿ Cómo objetivar el éxito de la rehabilitación?



Review BJU Int 2013; 112: 998–1008

Penile rehabilitation after radical prostatectomy: what the evidence really says

Mikkel Fode, Dana A. Ohl,* David Ralph† and Jens Sønksen

*Department of Urology, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark, *Department of Urology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA, and †Institute of Urology, London, UK*

- Cambiar el paradigma de la rehabilitación hacia un *tratamiento dirigido a objetivos* en nuestra práctica cotidiana .

- Los tratamiento se deben ofrecer de una manera *precoz* para minimizar el impacto psicológico.

- There is **no concensus** for an *effective* penile rehabilitation program
- There is **no clinical evidence** to support any **specific** penile rehabilitation program

¿Lo habremos diagnosticado a tiempo?

¿Cómo puedo tener un CaP si no tengo síntomas?



.. con todas estas alternativas, ¿por cuál me decido?

..que me lo quiten y así me olvido... ya, pero lo de la erección es un problemón a mi edad...

...ahora que comenzamos a vivir un poco...¡¡¡

....no es justo, ahora que los chicos ya no están..



con la de planes que teníamos ahora que estamos jubilados¡¡

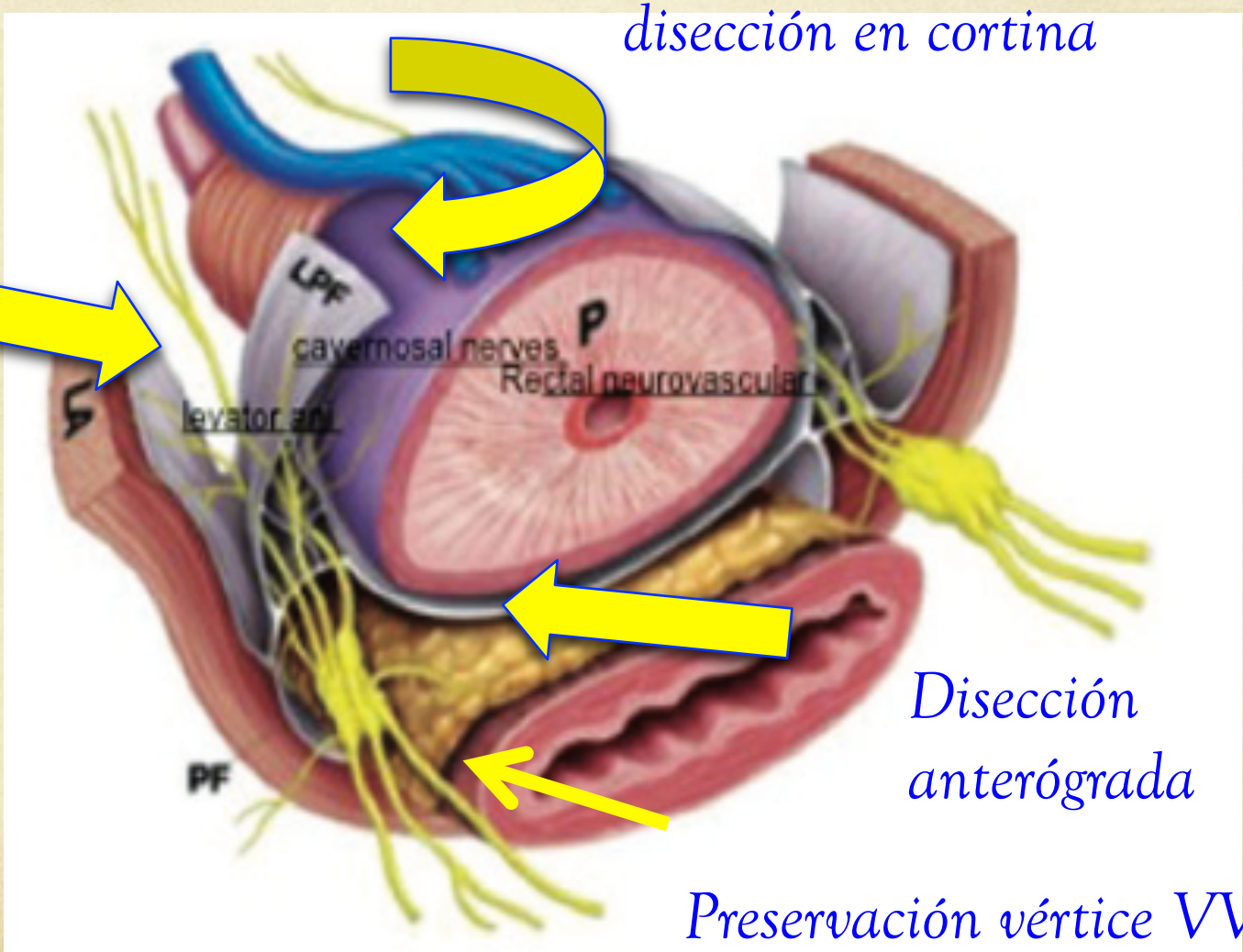
¿cómo se lo voy a decir a nuestros hijos?

....buff¡ menos mal que me hizo caso de ir al médico... parece que estamos a tiempo

PRESERVACIÓN FUNCIÓN ERÉCTIL ???

Preservación "velo Afrodita" o disección en cortina

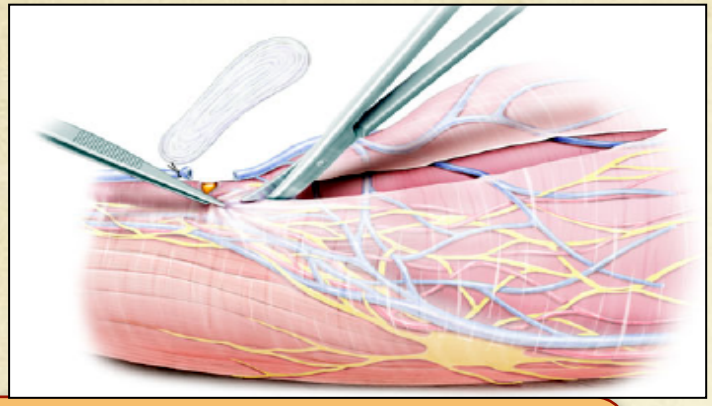
Disección retrógrada



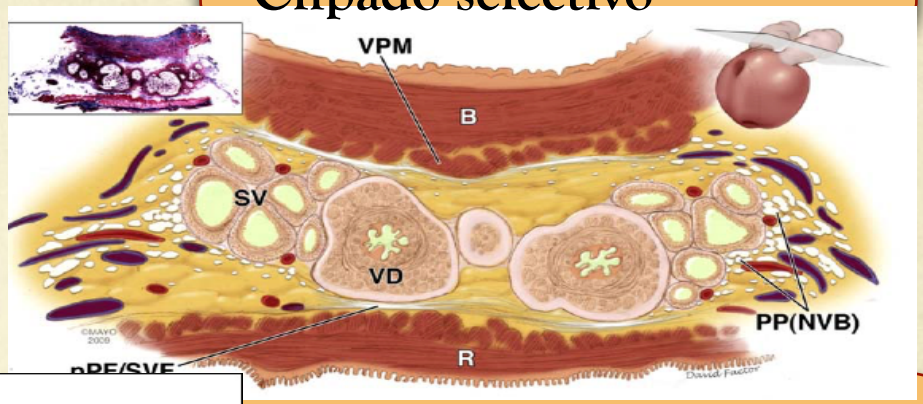
Disección anterógrada

Preservación vértice VVSS

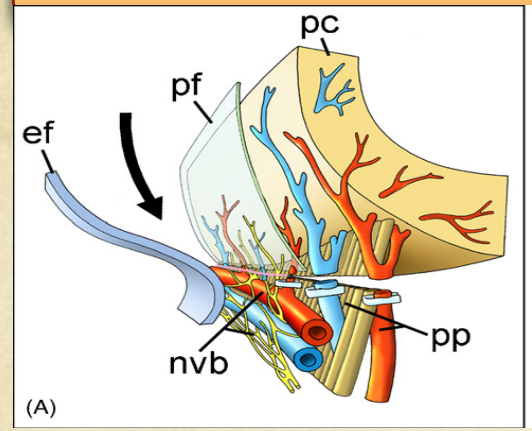
Conservación Fascia peripróstatica (velo afrodita)

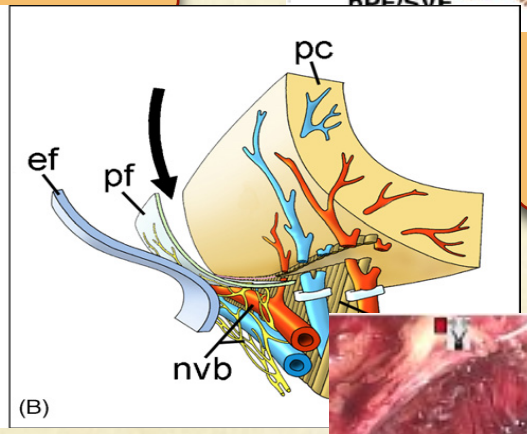


Técnica atérmica en VVSS
Preservación VVSS
Clipado selectivo

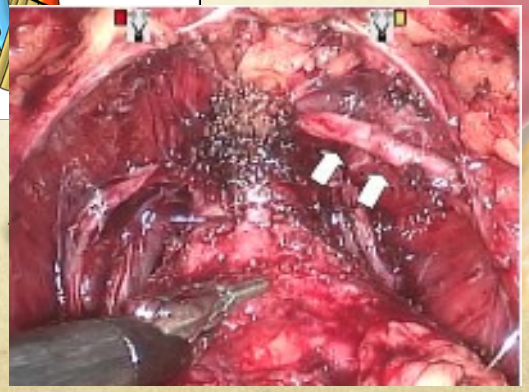


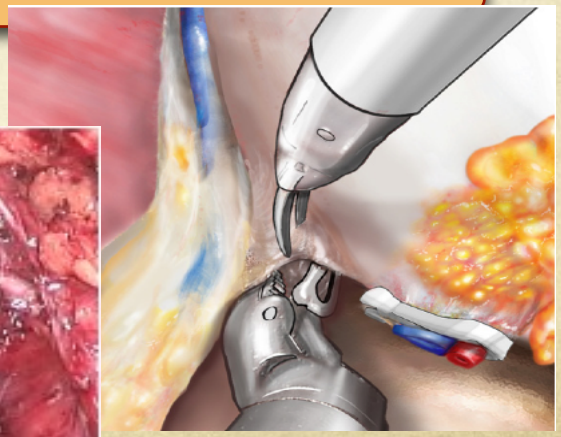
Disección inter-intrafascial de bandeletas posterolaterales





Disección retrógrada sin neuroapraxia

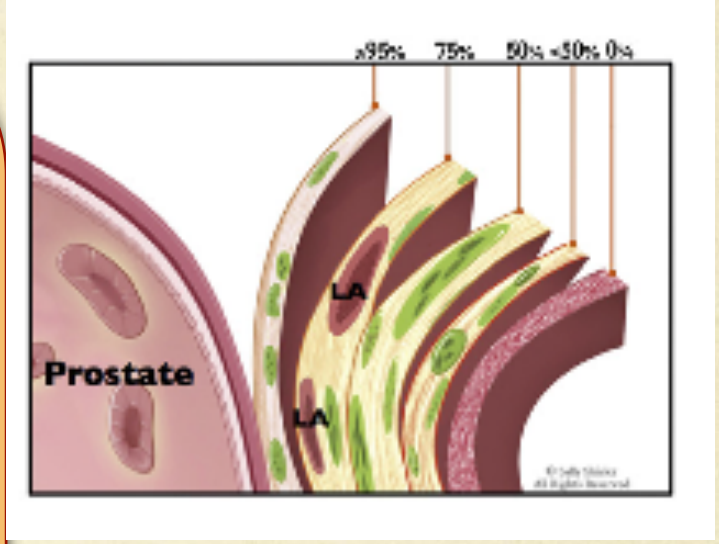


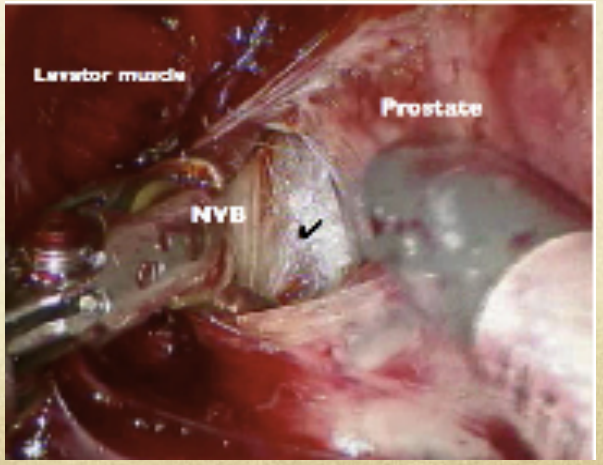


Preservación de arterias pudendas accesorias

Refinamientos técnica quirúrgica ¿Para qué?

- **Aumentar el número de nervios preservados** (*se ha reducido 15-40% DSE postPRadical*)
- **Reducir el trauma mecánico directo, el daño térmico y la lesión por neuropraxia** (*6% tracción=70% alteración conducción; 12% tracción > 1 hora= pérdida definitiva*)
- **Preservar la vascularización de los Cuerpos cavernosos**





…. EL PROBLEMA en las técnicas de preservación nerviosa son…

- *Muchos de los nervios son invisibles al cirujano.*
- *No conservamos nervios.*
- *Conservamos el tejido donde creemos que están los nervios.*
- *El éxito/fracaso de la conservación se mide tardíamente (3-6 meses de la cirugía)*

Neurourology and Urodynamics 31:60–63 (2012)

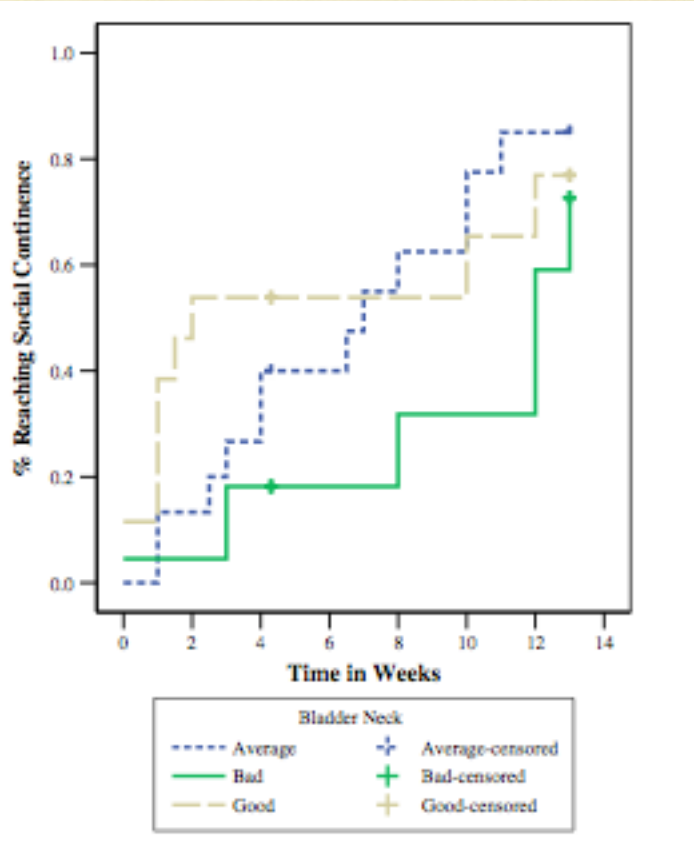
Surgeon perception is not a good predictor of peri-operative outcomes in robot-assisted radical prostatectomy

Joshua Stern · Saurabh Sharma · Pierre Mendoza · Mary Walicki · Rachel Hastings · Kelly Monahan · Baber Sheikh · Alexei Wedmid · David I. Lee

J Robotic Surg 2011

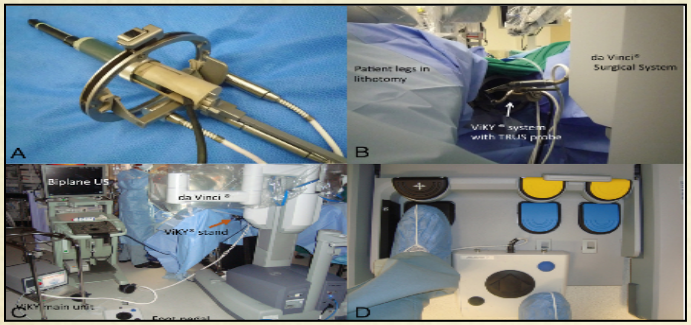
- *No existe correlación entre la impresión del cirujano y los resultados* (58,6% bueno, 32,2% medio y 8,4% malo).

- La continencia se recuperó *3 semanas* antes en los grupos de mala impresión sobre los de buena.



Novedades en preservación nerviosa

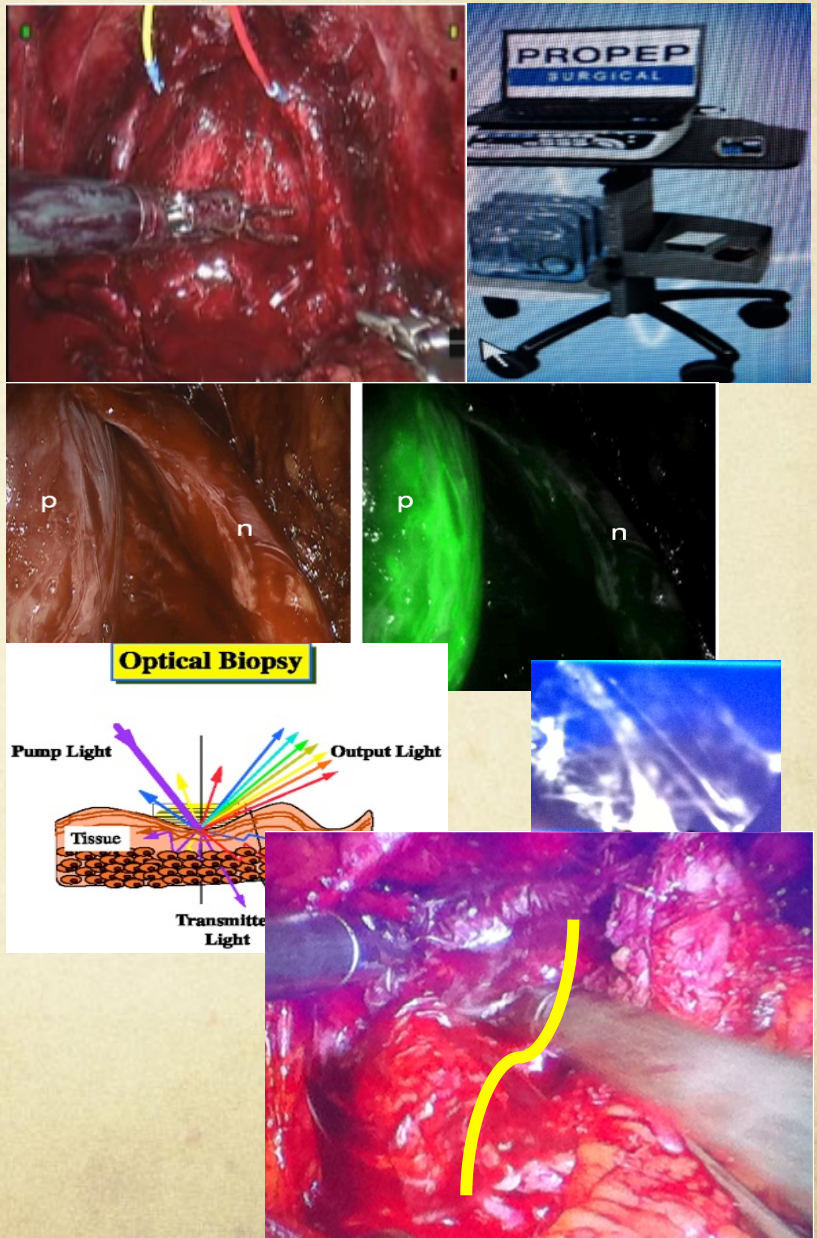
1. SISTEMA PROPEP
2. DISECCIÓN ECOGUIADA



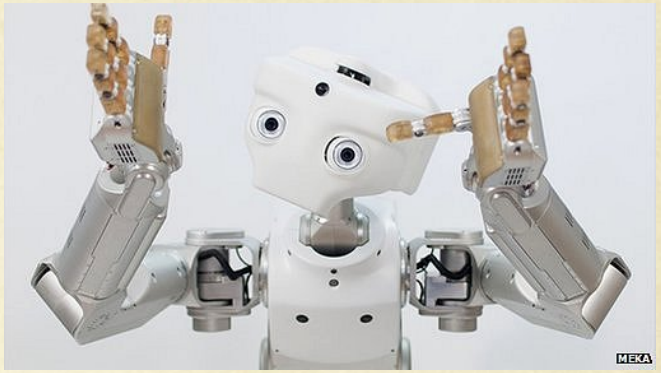
3. FLUORESCENCIA
   intraporstática (FireFly)*

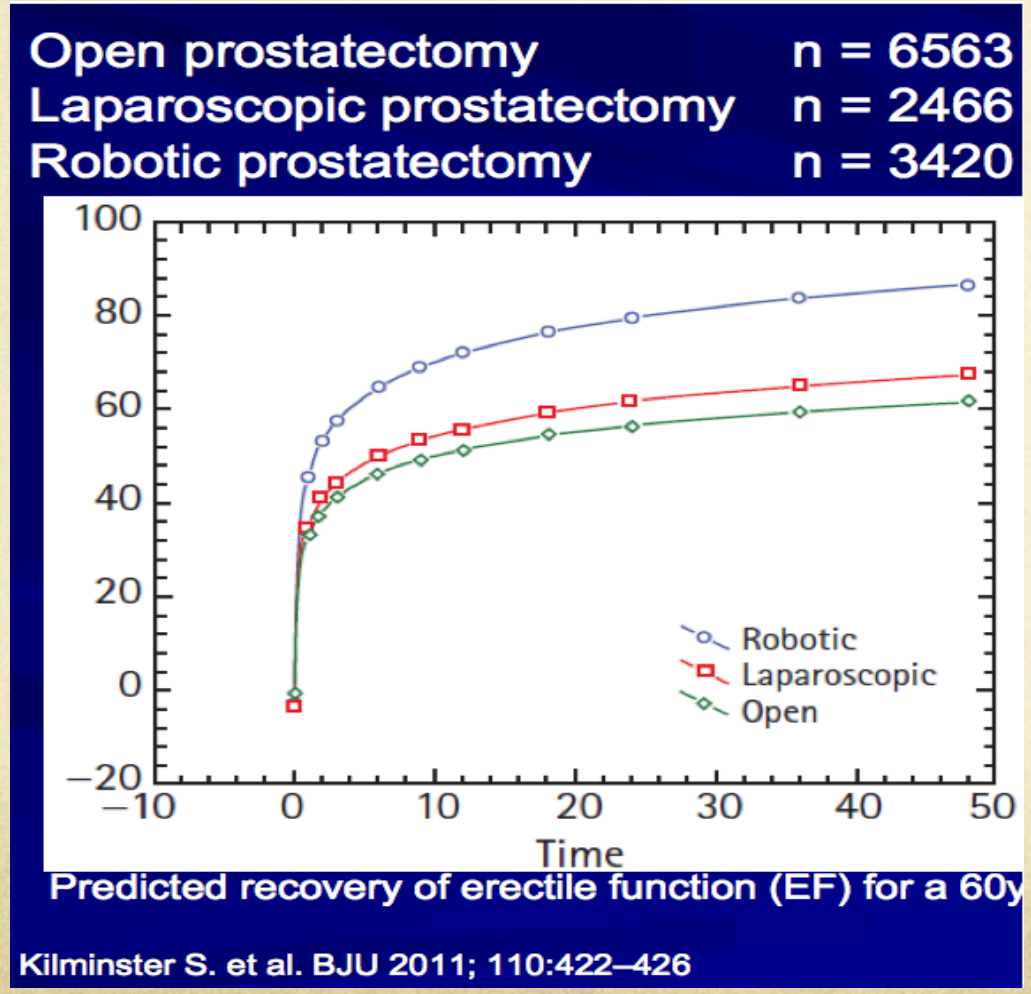
4. Sistemas de BIOPSIA ÓPTICA

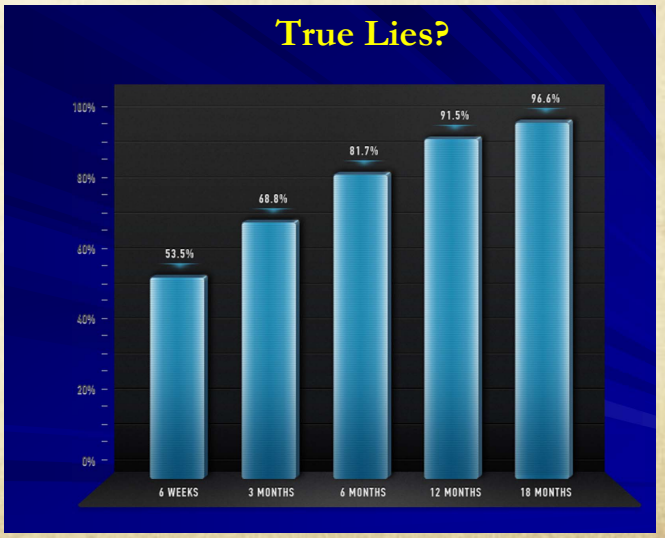
5. MEMBRANA AMNIÓTICA
   y FACTORES CRECIMIENTO



...parecen mejores los resultados en la recuperación eréctil con la cirugía robótica... pero sobre todo con la EXPERIENCIA.

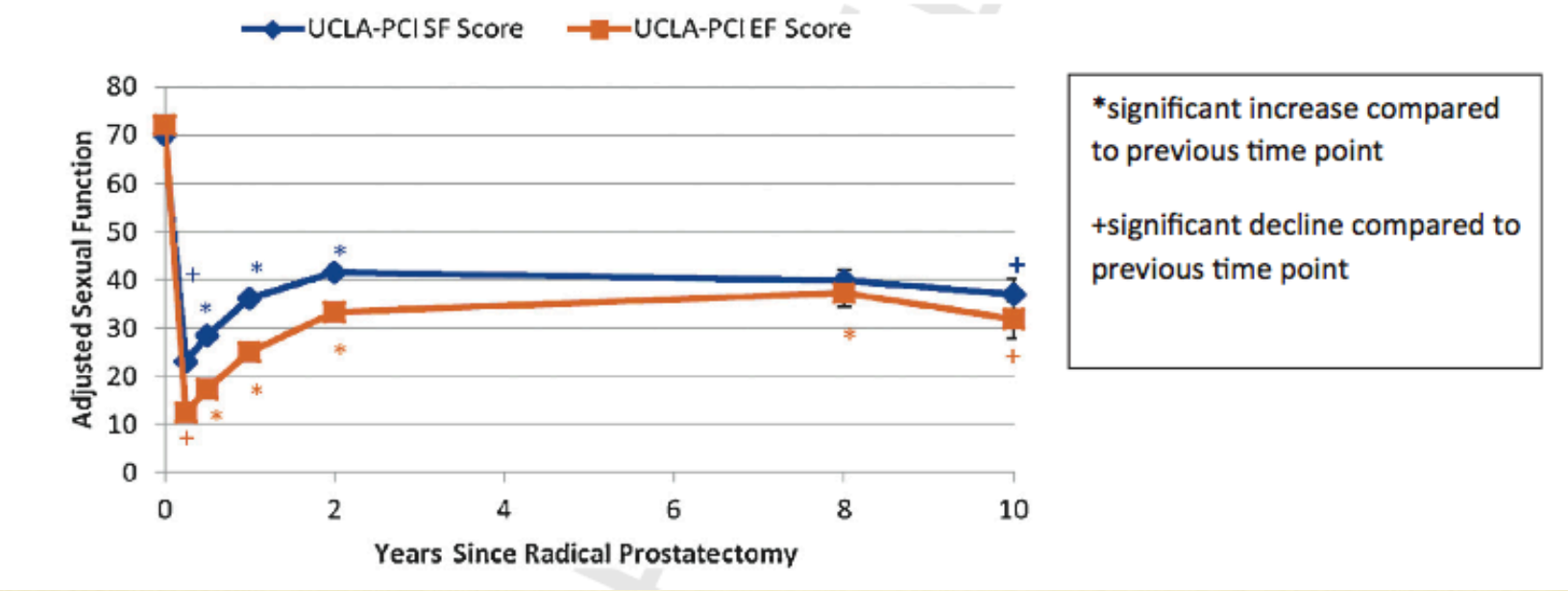






Ten-year Outcomes of Sexual Function After Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Longitudinal Study

Ganesh Sivarajan, Vinay Prabhu, Glen B. Taksler, Juliana Laze, Herbert L. Lepor *



1º, 2º ,8º y 10º año desde 88.9%,82,4%,51,4% y 40,4% respectivamente.

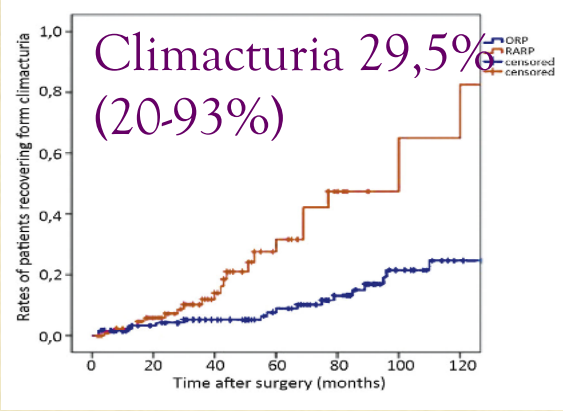
2º año la FE se mantiene estable hasta los 10 años, siendo el colectivo < 60 años el que más posibilidades tiene de mejoría progresiva.

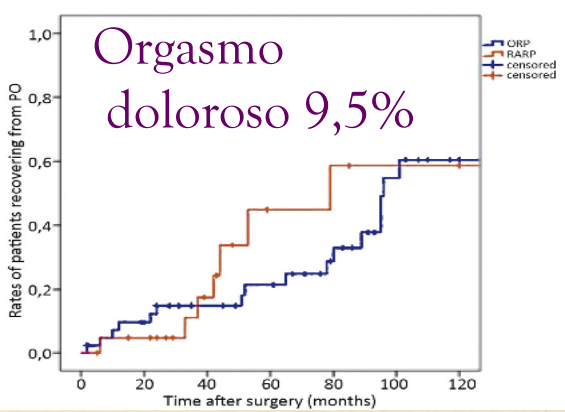
¿LOS TRATAMIENTOS SE DEBEN MANTENER AL MENOS 2 AÑOS ?

Orgasmic Dysfunction After Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy

Paolo Capogrosso [a,b,], Eugenio Ventimiglia [a,b], Alessandro Serino [b], Armando Stabile [a,b], Luca Boeri [b], Giorgio Gandaglia [a,b], Federico Dehò [b], Alberto Briganti [a,b,c], Francesco Montorsi [a,b], Andrea Salonia [a,b]*

- CLIMACTURIA (*pérdida de orina durante el orgasmo*) 29,5% *en relación a posible denervación simpática del cuello vesical y alteraciones eyaculatorias.*
- ORGASMO DOLOROSO (9,5%) *en relación a espasmos cuello vesical en zona anastomótica.*





Preservación del cuello y manguito uretral así como los músculos elevadores del ano.

FISIOPATOLOGÍA DSE Post-PR

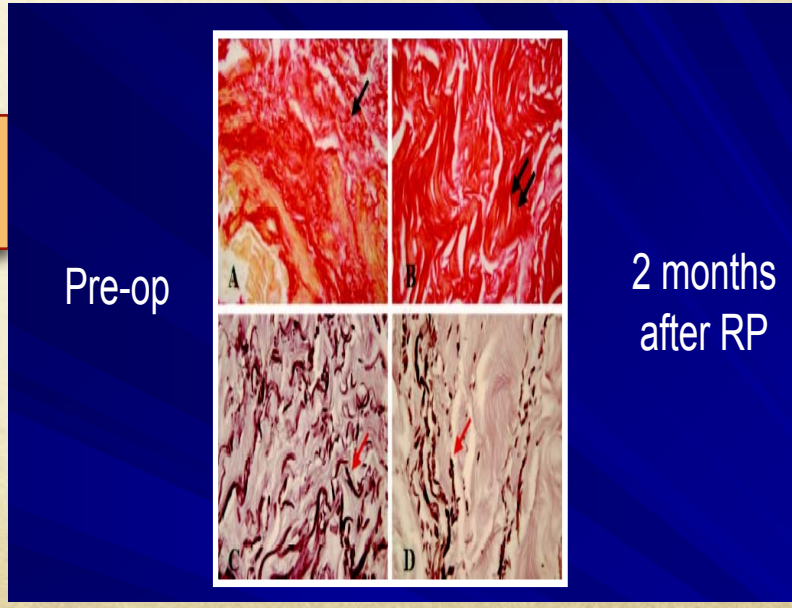
- DSE se produce *inmediatamente* a la cirugía
- La mayoría de las veces es debido a la *neuropraxia de nervios cavernosos.*
- La *recuperación* nerviosa es *lenta, hasta 2-3 años.*
- Se produce una *pérdida de longitud peneana* (47%) que ocurre antes de la recuperación de los nervios.

Erecciones pobres

pobre oxigenación de cuerpos cavernosos

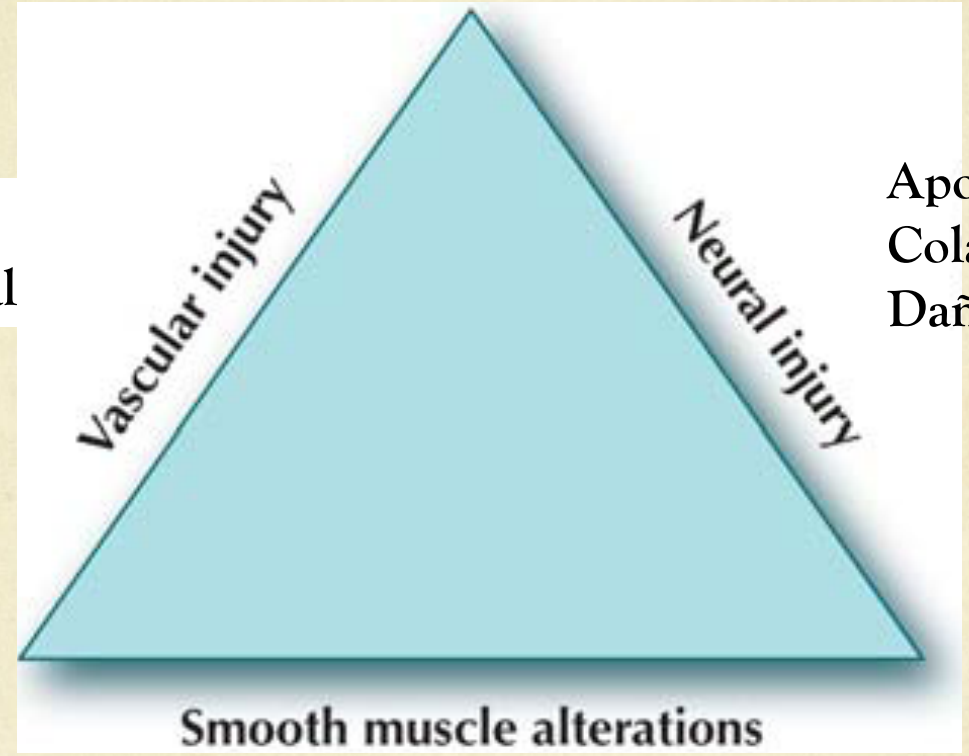
fibrosis y DSE vasculogénica

alteración mecanismo CVO.



RESUMEN: FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN TRAS PROSTATECTOMÍA

Lesión de la APA
Disfunción endotelial



Apoptosis muscular
Colagenización
Daño t. endotelial

El desarollo de escape venoso es tiempo-dependiente

Mulhall J.P. Current Urology Reports 2009, 10:219–225

Cambios en la morfología del pene tras PR

2 periodos

1. Periodo precoz y reversible

Hiperestimulación simpática
(pene hipertónico)
Más pronunciado dentro de los primeros 3-6 meses tras cirugía

2. Periodo tardío basado en **alteraciones estructurales permanentes**

Alteraciones estructurales en musculo liso cuerpos cavernosos. Consecuencia de la denervación producida por la **apoptosis, la hipoxia y colagenación**

Estos cambios tisulares derivan en una perdida de longitud y grosor del pene

Preservar longitud y volumen representan un objetivo más del proceso de rehabilitación sexual
Las estrategias están encaminadas a preservar y a proteger el tejido cavernoso así como a aumentar la oxigenación

1. Mulhall JP. Penile length changes after radical prostatectomy. BJU Int. 2005;96:472.
2. Martínez-Salamanca JI et al. Penile morphometric changes after radical prostatectomy: Evidence-based. Actas Urol Esp. 2010. Jul;34(7):579-85.

¿Qué podemos hacer?



¿ Son los (-)PDE5 activos en tejido eréctil en período precoz?

El mecanismo IPDE5 es inhibir metabolismo GMPc en cuerpos cavernosos.

La producción de GMPc requiere tejido con nervios cavernosos funcionales que produzcan Oxido Nítrico

Los IPDE5 no son efectivos hasta que se recupere la neuropraxia (Goldstein 2006)

.... seguro que algo podemos hacer ¡¡



ESTRATEGIAS

- iPDE5
- IIC de fármacos vasoactivos.
- DISPOSITIVOS VACÍO
- Alprostadilo intrauretral (MUSE*, VIRIREC*)
- Combinación IIC + (-)PDE5 + Vacío
- Combinación (-)PDE5 + Vacío

Los objetivos de los programas de rehabilitación son:

- *Preservar la musculatura lisa*
- *Preservación de la función endotelial*
- *Recuperación de los cuerpos cavernosos*

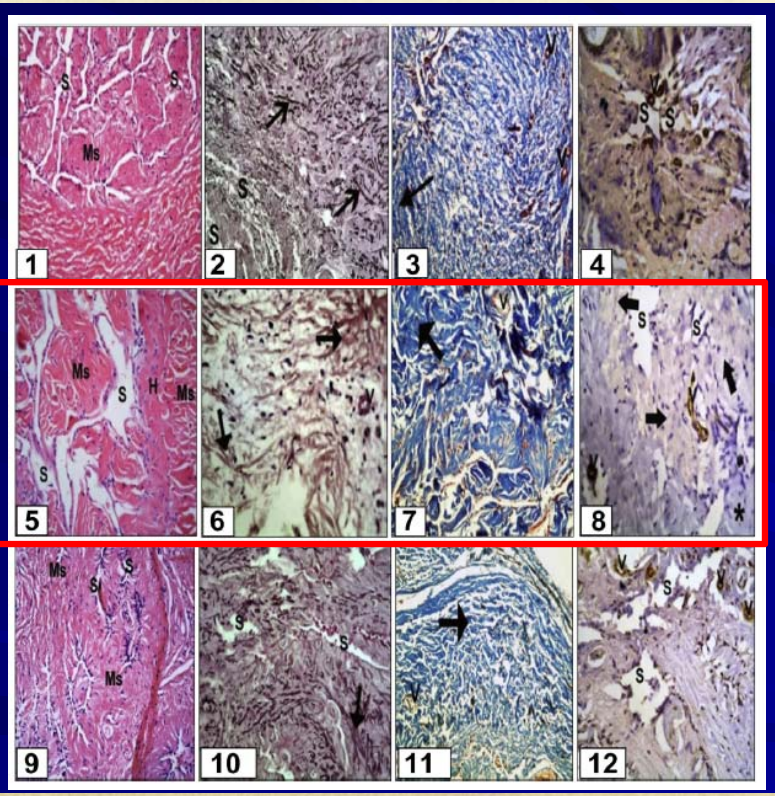
Male Sexual Dysfunction

Effect of Chronic Low-dose Tadalafil on Penile Cavernous Tissues in Diabetic Rats

Mohamed E. Mostafa, Amira M. Senbel, and Taymour Mostafa

Urology 2013;81:1253-60

- En modelo animal se ha demostrado el efecto beneficioso de los iPDE5 en la *reducción de fibrosis y apoptosis de células del músculo liso.*



Controls

Diabetic rats:
5: Dilated cavernous spaces (S)
6: Minimal elastic fibers (arrows)
7: Increased fibrous tissue (arrow)
8: Decreased smooth muscle actin reactivity

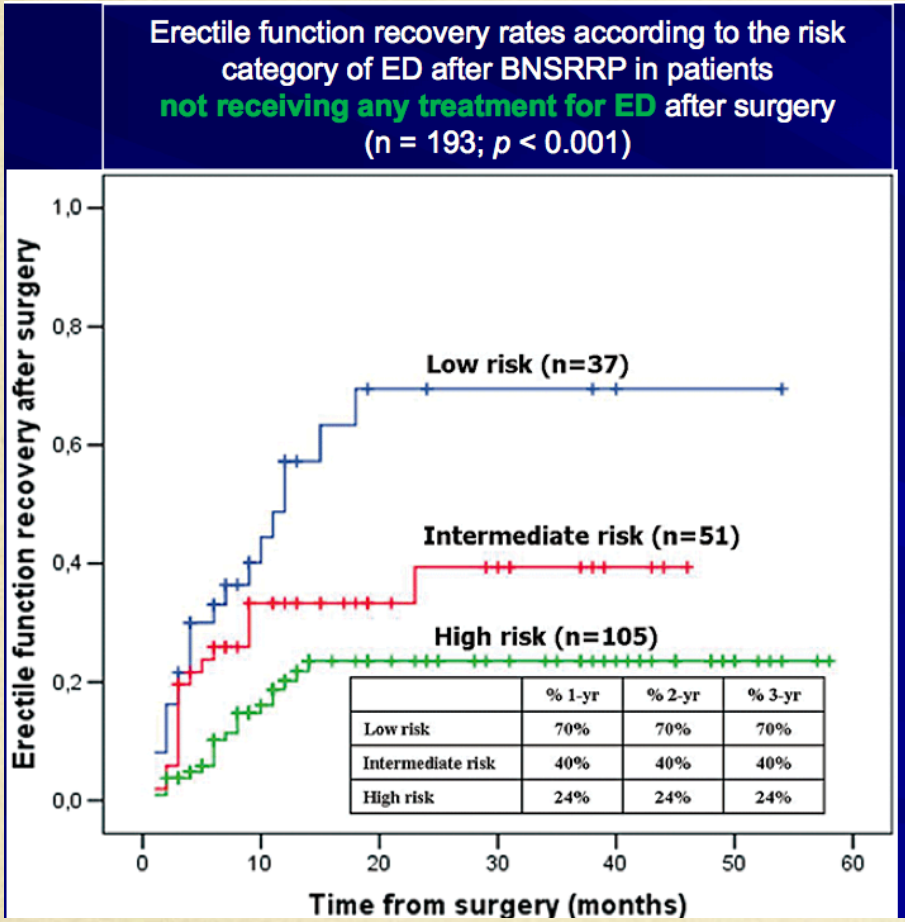
Diabetic tadalafil-treated rats

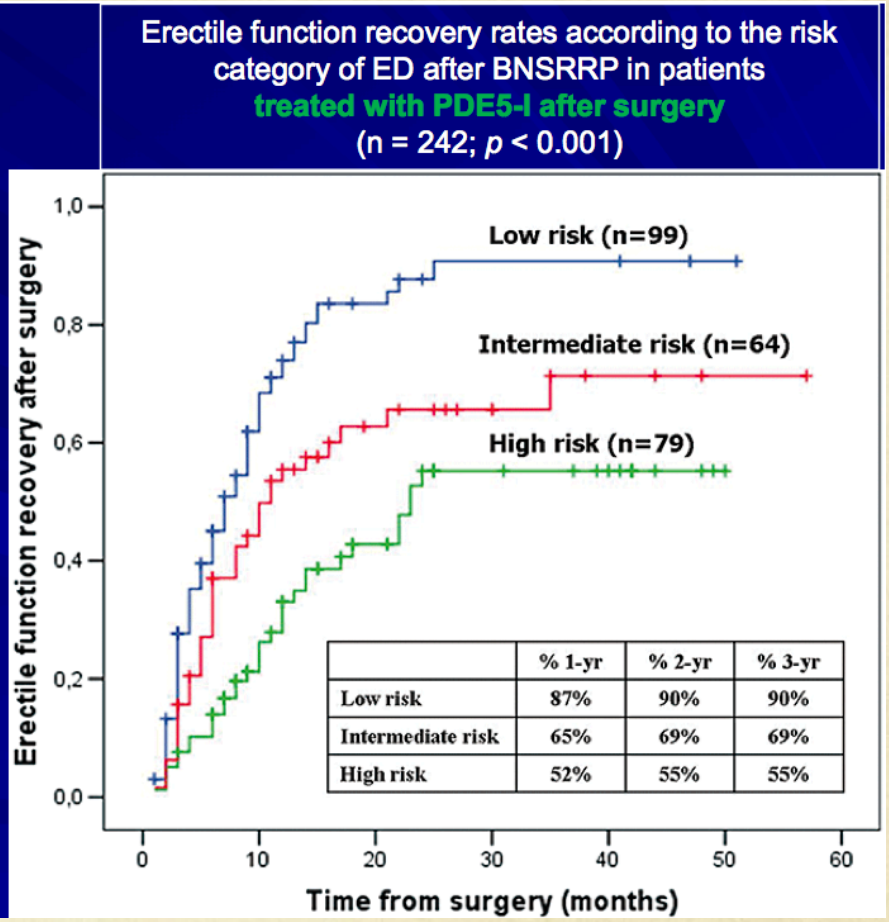
iPDE5

- ¿ Quién se va a beneficiar?
- ¿A demanda o diarios?
- ¿Cuándo empezar?
  ¿Durante cuanto tiempo?
- ¿Cuál utilizar?
- ¿Qué combinaciones
  podemos hacer ?



¿Quiénes se van a beneficiar de la rehabilitación?





Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical pros- tatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratifi- cation. J Sex Med 2010;7:2521–31.

Inhibidores PDE5

- Briganti (2010) Grupos de Riesgo.

Bajo riesgo (< 65 años con IIFE > 26, CCI< 1) **a demanda**

Riesgo intermedio (66-69 años, IIFE 11-25, CCI<1) **diario**

Alto riesgo (>70 años con IIFE <10, CCI >2) **combinación.**

"*El tratamiento diario sólo obtuvo beneficios en el grupo intermedio de riesgo*".

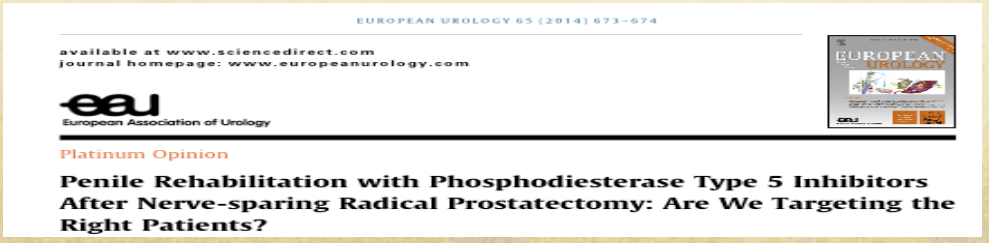
Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical pros- tatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratifi- cation. J Sex Med 2010;7:2521–31.

iPDE5 ¿a demanda o diarios?

- Aunque el tratamiento crónico con iPDE5 ha demostrado mejorar la tasa de recuperación de FE frente a placebo; *ningún estudio ha demostrado mayor eficacia entre tratamiento a demanda o diario.*

- La *selección inapropiada de pacientes* (*sesgo hacia pacientes sin coomorbilidad, con mejor FE y con BNSRP*), con menor edad media y sin contar con la farmacocinética de los diferentes iPDE5; han sido los responsables de este resultado.

- En el futuro deben incluirse pacientes de peor riesgo.



iPDE5 ¿cuándo empezar?

- Tiempo de inicio de la rehabilitación después de la cirugía:
  - La mayoría de pacientes espera hasta 6 semanas tras la cirugía.
  - Algunos reinician antes la actividad sexual si no tienen problemas de incontinencia.
  - El dolor se asocia con el reinicio temprano de la actividad sexual.

"LO IDEAL es en el primer mes postcirugía"

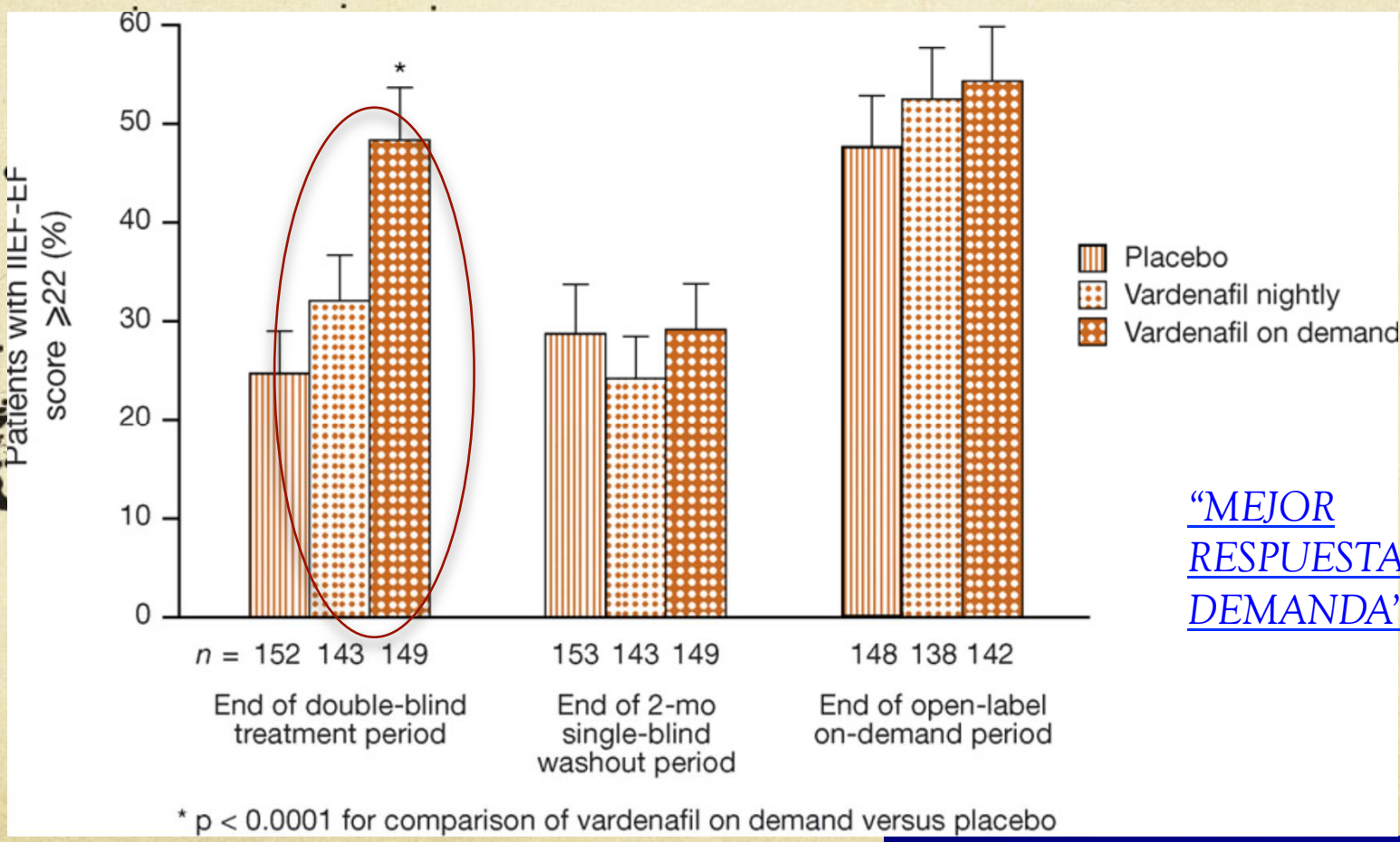
¿Qué iPDE5?

- *Padma-Nathan . SILDENAFILO VS PLACEBO (27% vs 4%)*
- *Bannowosky (2008) SILDENAFILO 25 MGRS/DÍA (47% vs 28%)*
- *Montorsi (2004) TADALAFILO 20 mgrs/demanda (71% vs 24%)*
- *Montorsi(2008) VARDENAFILO demanda vs diario*
- *Pavlovic (2013) SILDENAFILO 50 mgrs demanda/diario no demostraron superioridad.*
- *Montorsi (2014) REACTT TADALAFILO 5mg/20 mgrs*

CastiglioneF,NiniA,BrigantiA.PenileRehabilitationwith Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nerve-sparing Radical Prostatectomy: Are We Targeting the Right Patients? Eur Urol. 2014 Apr; 65(4):673-4

Effect of Nightly versus On-Demand Vardenafil on Recovery of Erectile Function in Men Following Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy

Francesco Montorsi [a,*], *Gerald Brock* [b], *Jay Lee* [c], *JoAnn Shapiro* [d], *Hendrik Van Poppel* [e], *Markus Graefen* [f], *Christian Stief* [g]

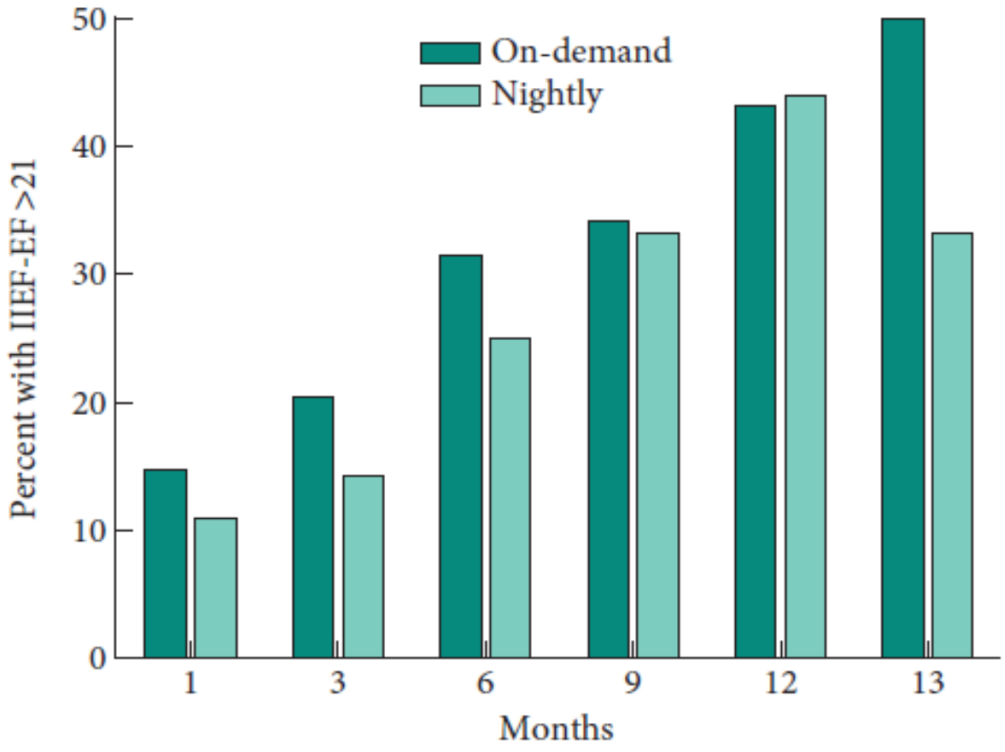


"MEJOR RESPUESTA A DEMANDA"

Montorsi F et al., Eur Urol 2008;54:924-31

Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo

Christian P. Pavlovich, Adam W. Levinson*, Li-Ming Su†, Lynda Z. Mettee, Zhaoyong Feng, Trinity J. Bivalacqua and Bruce J. Trock

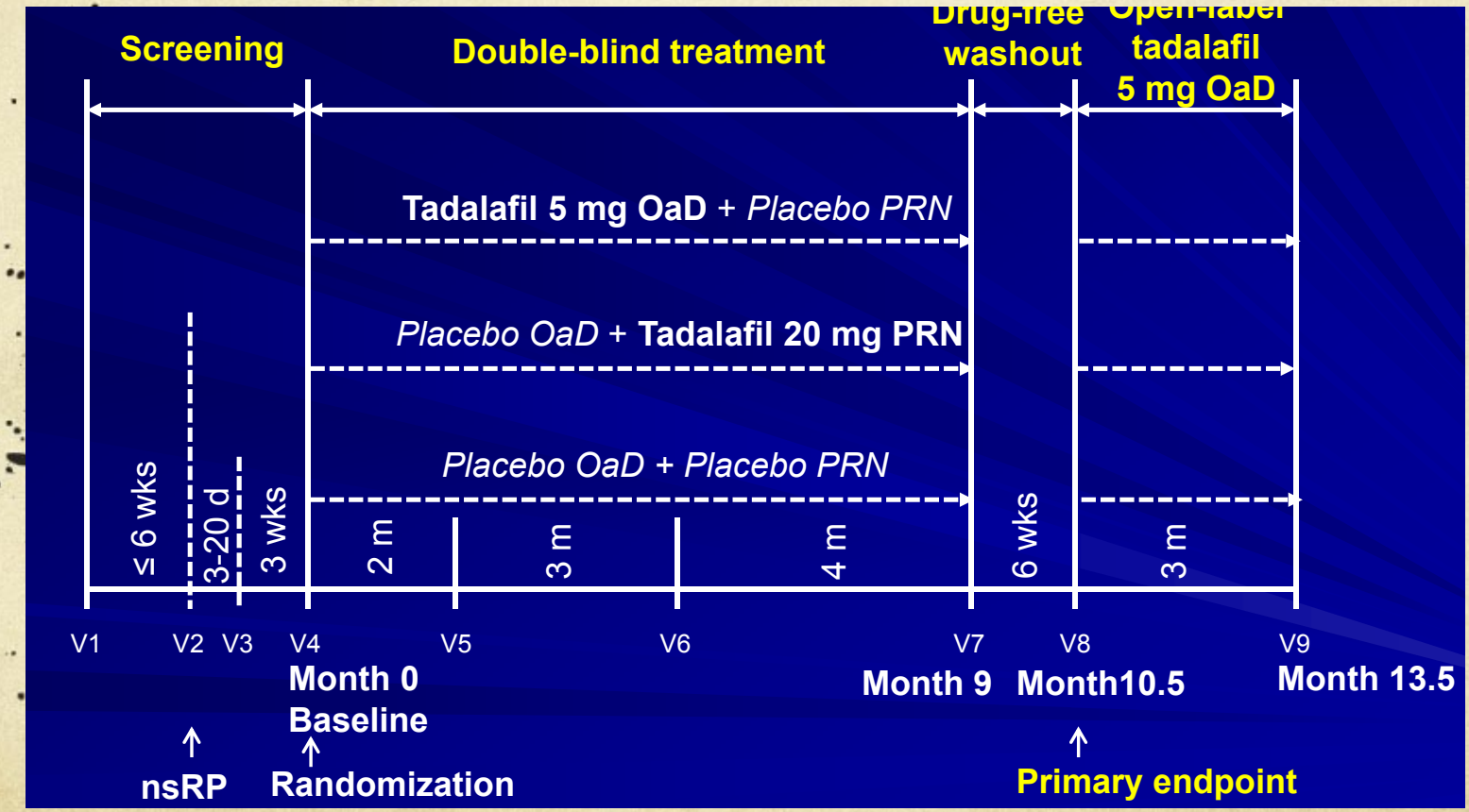


On-demand (*n*):	48	39	38	38	30	38
Nightly (*n*):	46	42	44	36	34	36

Pavlovich CP et al.; BJU Int. 2013 Oct;112(6):844-51

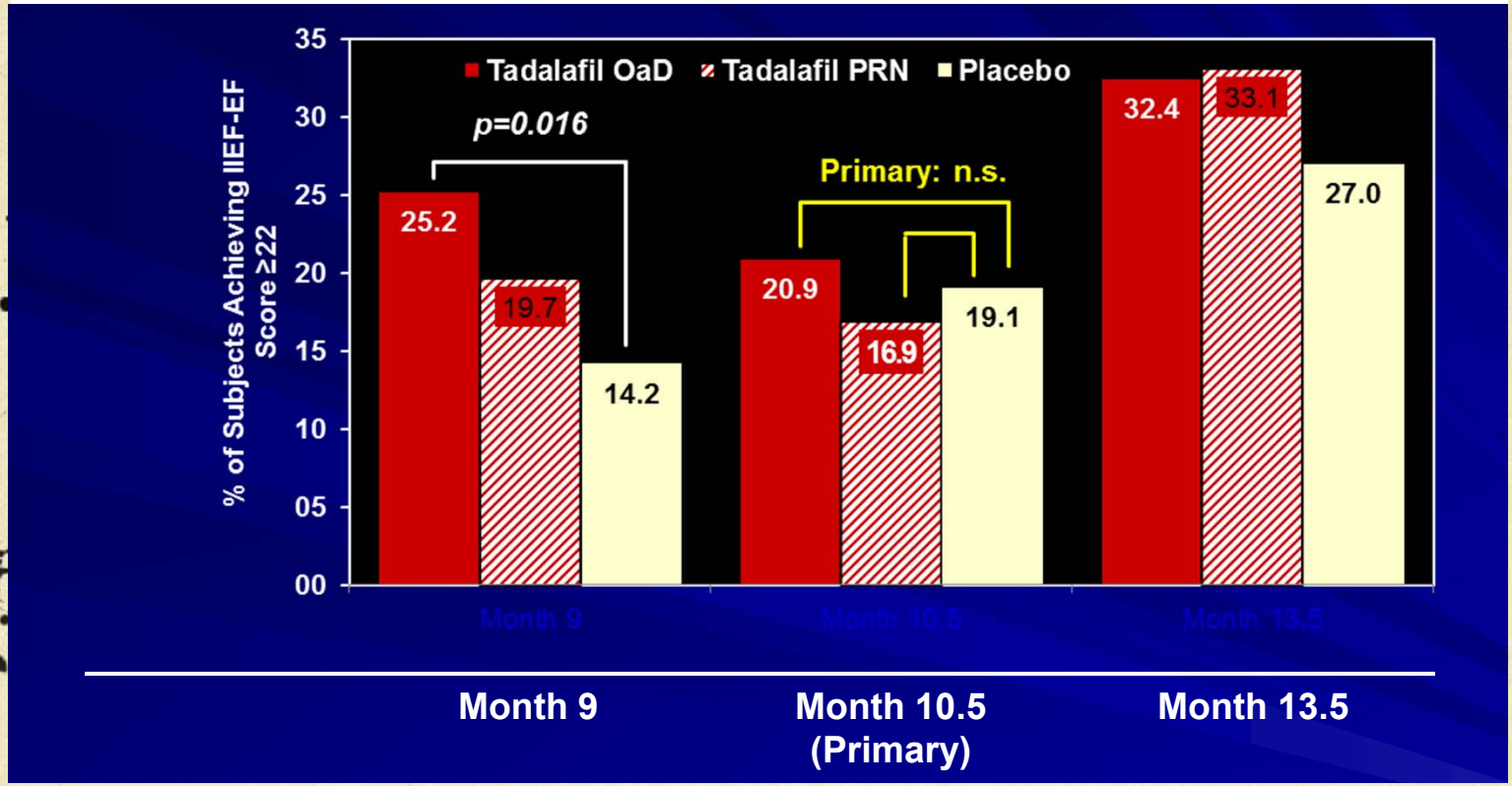
Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery Following Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: A Randomised Placebo-controlled Study (REACTT)

Francesco Montorsi[a], *Gerald Brock*[b], *Jens-Uwe Stolzenburg*[c], *John Mulhall*[d], *Ignacio Moncada*[e], *Hitendra R.H. Patel*[f], *Daniel Chevallier*[g], *Kazimierz Krajka*[h], *Carsten Henneges*[i], *Ruth Dickson*[j], *Hartwig Büttner*[i,*]



Eur Urol. 2014 Mar;65(3):587-96

Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery Following Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: A Randomised Placebo-controlled Study (REACTT)



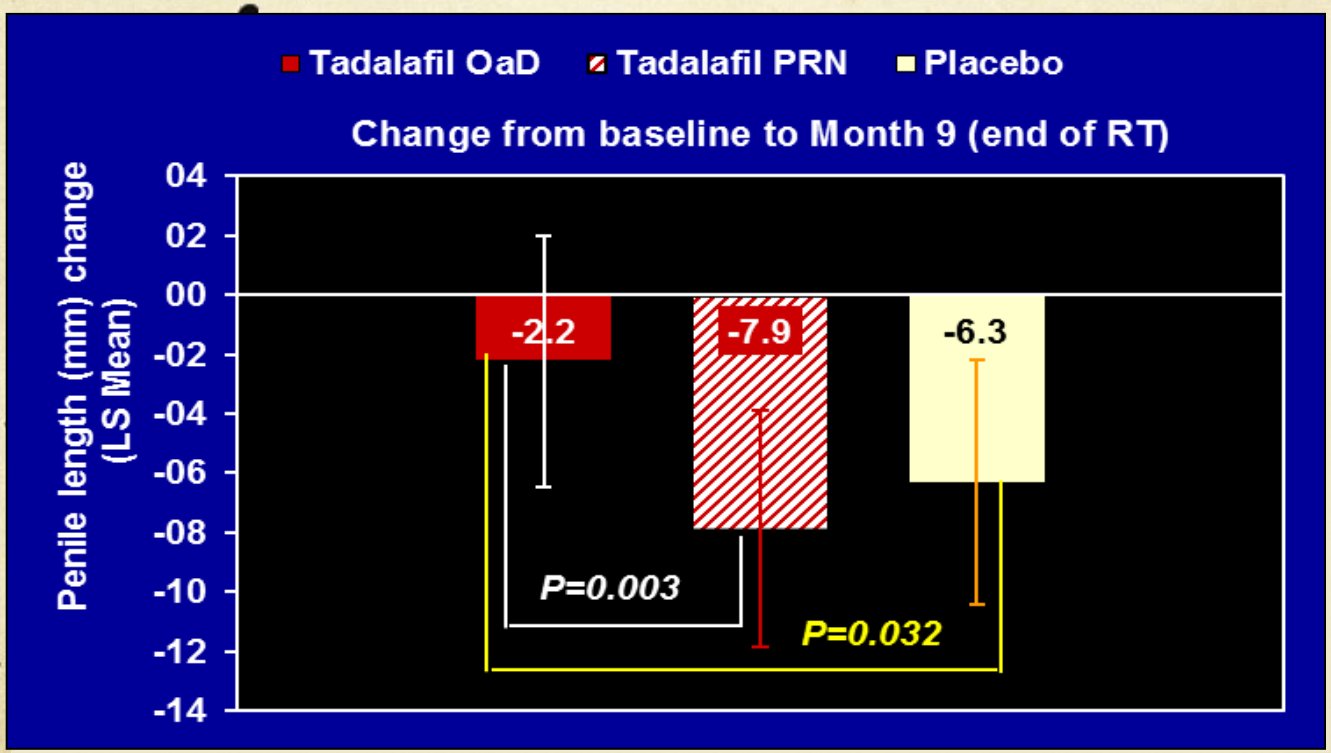
	Tadalafilo 5 mg diario	Tadalafilo 20 mg a demanda	Placebo
Eventos, n	41	34	26
Mediana	n.e.	n.e.	n.e.
25th percentile, meses [95% CI]	**5.8 [4.9-9.2]**	**9.0 [5.5-9.2]**	**9.3 [9.0-9.9]**

Eur Urol. 2014 Mar;65(3):587-96

Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery Following Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: A Randomised Placebo-controlled Study (REACTT)

Francesco Montorsi[a], Gerald Brock[b], Jens-Uwe Stolzenburg[c], John Mulhall[d], Ignacio Moncada[e], Hitendra R.H. Patel[f], Daniel Chevallier[g], Kazimierz Krajka[h], Carsten Henneges[i], Ruth Dickson[j], Hartwig Büttner[i,]*

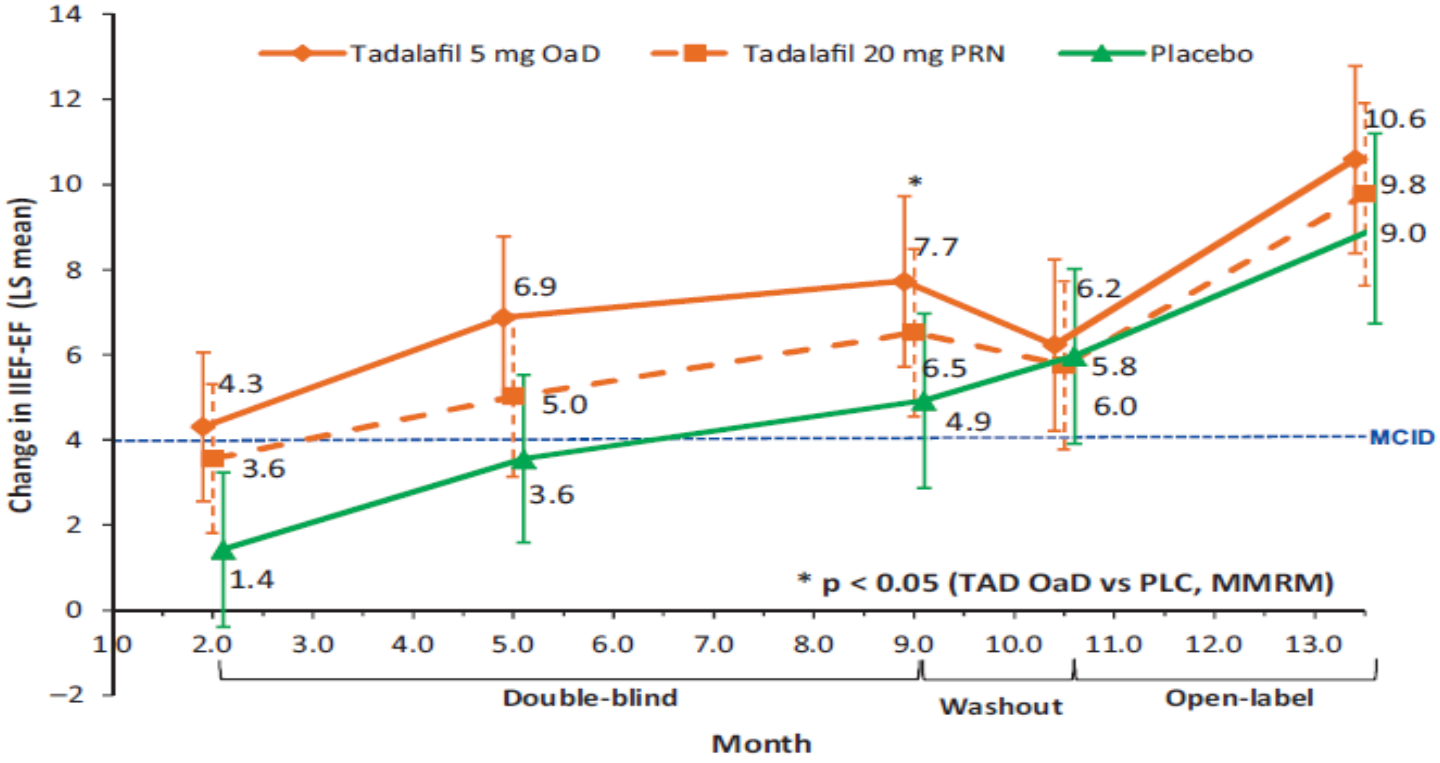
A los 9 meses el acortamiento peneano fue menor con TADALAFILO 5 mgrs/diario



Eur Urol. 2014 Mar;65(3):587-96

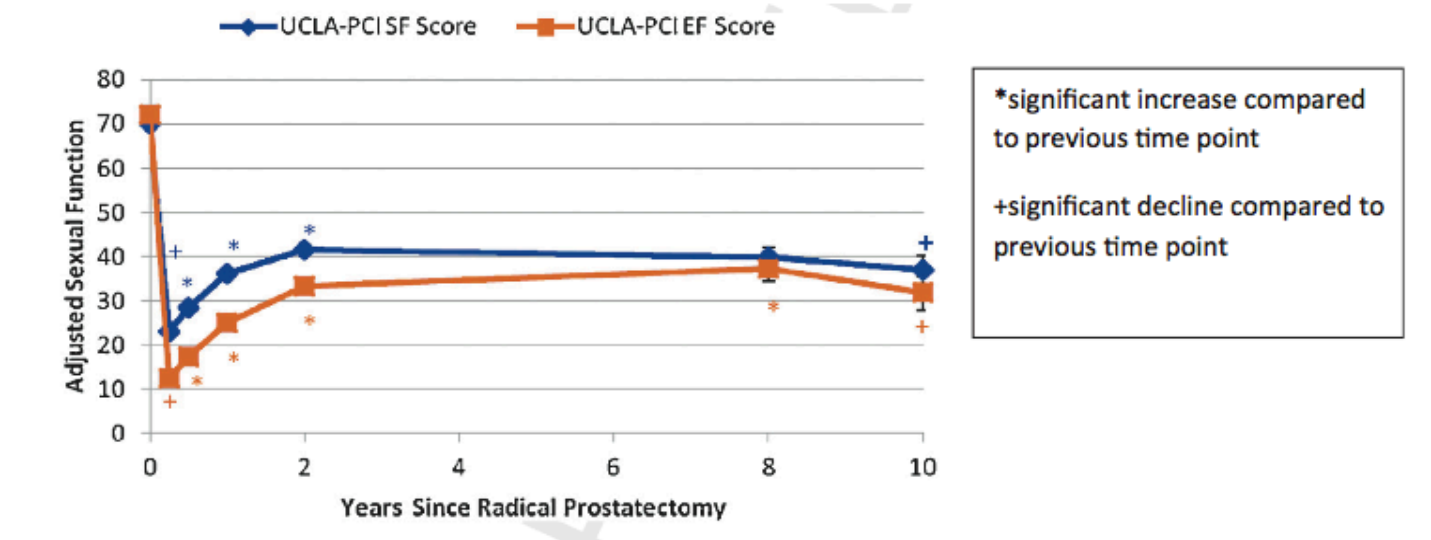
Effects of tadalafil once daily or on demand versus placebo on time to recovery of erectile function in patients after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy

Ignacio Moncada · Fermín R. de Bethencourt · Enrique Lledó-García · Javier Romero-Otero · Carmen Turbi · Hartwig Büttner · Carsten Henneges · Juan I. Martinez Salamanca



World J Urol (2015) 33:1031–1038

¿Cuanto tiempo? ¿Seguimiento?



Comenzar al mes (e incluso antes) y mantenerlo entre 1 y 2 años, posteriormente a demanda o en función de la respuesta y grupo de riesgo correspondiente.

Aceptación y abandono de tratamientos orales en pacientes tras Prostatectomía radical con preservación nerviosa.

- A 18 meses de seguimiento, la tasa global de abandono de ambos tratamientos fue de 72.6%

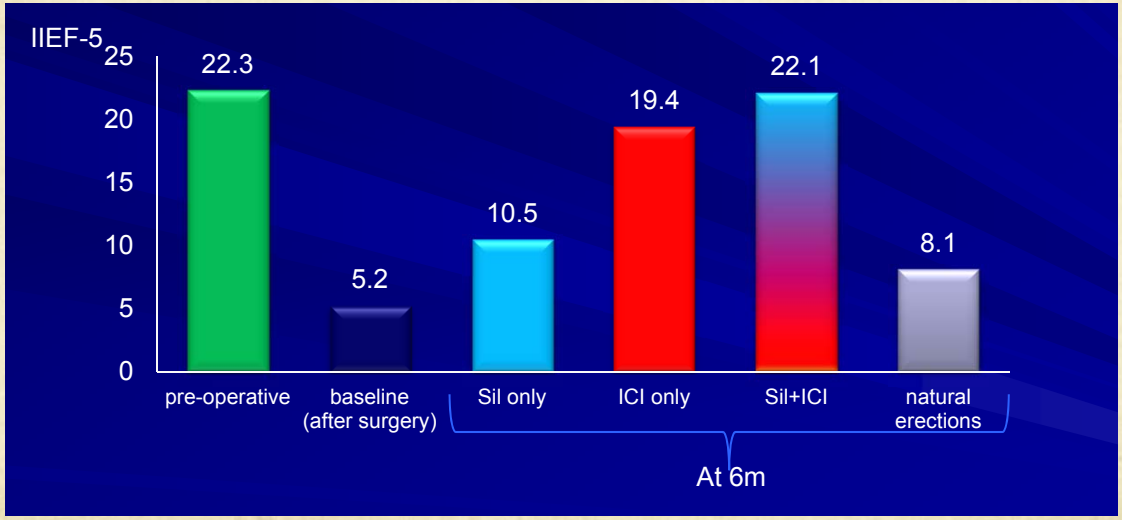
Reason	No. patients (%)
Effect below expectations, without any treatment titration	28/37 (75.7)
Effect below expectations, with inadequate drug absorption	3/37 (8.1)
Loss of interest in sex (patient's reasons)	1/37 (2.7)
Loss of interest in sex (partner's reasons)	5/37 (13.5)
High cost	0/37 (0)
Side effects	0/37 (0)

Salonia A et al Eur Urol 53:564-70,2008



...COMBINACIONES

- *IIC de PGE1 ha demostrado respuesta pobre en rehabilitación y longitud peneana luego de la PR (Wang 2006).*
- *PG Intrauretral (3 veces/sem/4 meses) 53% vs 11% (Zippe 2006)*
- *Dispositivos Vacío/diario + IIC 2 veces/sem + IPDE5 parecen minimizar pérdida longitud peneana (Huber 2006)*
- *Combinación IIC + sildenafilo (82%) vs sildenafilo sólo (52%)*



- *Combinación Vacío (2x/día) + Sildenafilo (3/sem) o Tadalafilo (2/sem)56% (Yassin 2006)*

CONCLUSIONES I

- La evidencia en el momento actual NO PERMITE DEFINIR un tratamiento rehabilitador ÓPTIMO. (*momento de comienzo, duración o frecuencia del tratamiento, dosis o secuencialidad en la combinación de tratamientos (iPDE5, Dispositivos de Vacío, IIC, Combinación*)

- .... pero si pensamos que la Rehabilitación puede tener un lugar ....

  - *Favoreciendo la recuperación más precoz de la FE en los casos seleccionados.*
  - *Reduciendo los cambios estructurales morfológicos en tejido eréctil (acortamiento y disminución de gorsor peneano).*

CONCLUSIONES II

- *COMENZAR DE MANERA PRECOZ (incluso antes de cirugía o en 1º MES) e IMPLICAR A SU PAREJA (expectativas, coste, efectos 2º).*
- *GRUPOS DE RIESGO (bajo (demanda), intermedio (diario) y alto (combinaciones)*

iPDE5 diarios (tadalafilo 5 mgrs)
iPDE5 demanda (2-3veces/semana)
Dispositivos vacío sin anillo
Añadir IIC si IPDE5 no son efectivos
Probar combinaciones consensuadas

- *SEGUIMIENTO OBLIGATORIO (duración tratamiento 18-24 meses)*
- *MONITORIZACIÓN NIVELES ANDRÓGENOS.*
- *TERAPIA DEFINITIVA ante fracaso (Prótesis pene).*



Questions are guaranteed in life; Answers aren't.