

Enfermedad de La Peyronie. Puesta al día

Disease of La Peyronie. Update

Dr. Gexy Sarmiento Ramírez¹, Dr. Jorge Luis Vázquez Cedeño², Dr. Santiago Sánchez Sánchez³, Dra. Mabel Brito Bartumeu⁴, Dra. Brisis Columbie Hodelin⁵

1 Especialista de 1er grado en Urología. Máster en Infectología. Profesor Instructor. Hospital "Agustino Neto". Guantánamo. Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2892-9156> Email: gexysr1968@gmail.com

2 Especialista de 2do grado en Medicina Intensiva y Emergencias, especialista de 1ro y 2do grados en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar Investigador Auxiliar. Hospital "Héroes del Baire". Nueva Gerona Isla de la Juventud. Cuba. Email: jlvarez@infomed.sld.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-1908>

3 Especialista 1er grado Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Email: chaquin65@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1022-4182>

4 Especialista de 2do grado en Pediatría. Master en atención integral al niño. Profesora Auxiliar. Diplomada en Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital "Héroes del Baire". Nueva Gerona Isla de la Juventud. Cuba. Email: mabelb@infomed.sld.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3116-406X>

5 Especialista de 1er grado en Cardiología. Profesora Instructora. Hospital "Agustino Neto". Guantánamo. Cuba. Email: bchodelin@infomed.sld.cu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6503-9086>

RESUMEN

La enfermedad de La Peyronie es un padecimiento que provoca un gran impacto en el estado psicosexual. Es un trastorno del tejido conectivo que afecta la túnica albugínea del pene. Tiene un origen no totalmente conocido y provoca una banda fibrosa en los cuerpos cavernosos penianos. Los datos epidemiológicos son escasos y dispersos, debido entre otros factores a que no se conoce con certeza la fisiopatología de la enfermedad, se ha observado una prevalencia entre 3%-9% siendo más frecuente entre la cuarta y sexta década de vida. Se realizó una revisión y puesta al día teniendo en cuenta como criterio de selección reportes de trabajos sobre el tema en las principales bases de datos, se empleó como criterio de calidad los artículos que hacían referencia en su metodología a la inclusión de un gran número de pacientes y el uso de casos y controles. El tratamiento con Xiaflex es más prometedor cuando se emplea de forma precoz, demostrando

eficacia y mejorando el grado de curvatura del pene, es un tratamiento eficaz y menos invasivo que la cirugía, siendo mejores sus resultados en etapas iniciales y medias de la enfermedad y en pacientes con placas no calcificadas. Se recomienda emplear por un especialista entrenado para minimizar la principal complicación de la terapéutica que es la ruptura de la túnica albugínea.

Palabras clave: Peyronie's disease, placa fibrotica, curva del pene, Xiaflex

SUMMARY

La Peyronie's disease is a condition that has a great impact on the psychosexual state. It is a connective tissue disorder that affects the tunica albuginea of the penis. It has a not fully known origin and causes a fibrous band in the corpora cavernosa of the penis. Epidemiological data are scarce and scattered, due among other factors to the fact that the pathophysiology of the disease is not known with certainty, a prevalence between 3% - 9% has been observed, being more frequent between the fourth and sixth decade of life. A review and updating was carried out, taking into account as a selection criterion reports of works on the subject in the main databases, the articles that made reference in their methodology to the inclusion of a large number of articles were used as quality criteria. patients and the use of cases and controls. Treatment with Xiaflex is more promising when used early, demonstrating efficacy and improving the degree of curvature of the penis, it is an effective and less invasive treatment than surgery, with better results in the initial and middle stages of the disease and in patients with non-calcified plaques. It is recommended to use it by a trained specialist to minimize the main complication of the therapy, which is the rupture of the tunica albuginea.

Keywords: La Peyronie, fibrotic plaque, curve of the penis, Xiaflex

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de La Peyronie (EP) es un padecimiento que condiciona un gran impacto en el estado psicosexual del adulto, es por esto que el urólogo debe estar estrechamente familiarizado con la enfermedad para poder realizar un abordaje integral de la misma. En la enfermedad típicamente se desarrollan zonas endurecidas que dan lugar a una curva del pene durante la erección. Los síntomas y signos pueden ocurrir de manera aislada, pero lo más frecuente es que sea una combinación de los mismos. Las erecciones pueden ser dolorosas y,

en función de los grados de la curva puede impedir la penetración, provocando graves perjuicios en la salud sexual del paciente con la generación de una alteración funcional sexual severa y en ocasiones serios problemas con la pareja.¹⁻³

La enfermedad de La Peyronie (Imagen No. 1) es un trastorno del tejido conectivo que afecta la túnica albugínea del pene. Hasta ahora se considera que su origen no es completamente conocido, para lo cual se han valorado varias teorías como responsables del desarrollo de una banda fibrosa en los cuerpos cavernosos del pene. Dentro de los posibles mecanismos fisiopatológicos responsables de esta entidad se señala a un proceso inflamatorio que cursa con una cicatrización anómala a nivel de la túnica albugínea, en el que los microtraumas durante el coito pueden tener un papel relevante.¹

Imagen No. 1. Pene curvo en la enfermedad de La Peyronie



Fuente: Tomado de Ramírez Pérez EA, Sánchez Arquino U, López Maguey R, López Silvestre JC. Aspectos actuales en el manejo médico-quirúrgico de la enfermedad de Peyronie. Rev Mex Urol [en línea] 2014 Ene- Feb [citado 12 Dic 2018];74(1):35-43. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2007408515300082?token=08E8CF013249528B21F53D1C5147C20ADCC15698F0FF95E99F015A7DEA3FCCEEC5B4F00A56FF51E9920255E1441EDE14&originRegion=us-east-1&originCreation=20210510154139>

Los primeros reportes en relación con a esta entidad se recogen en documentos que hacen alusiones escritas a enfermedades que por su descripción guardan una gran correspondencia con la enfermedad de La Peyronie. Ya en 1267, Teodorico escribió un capítulo, sobre los “tubérculos” del pene que diferían de las más comunes y conocidas como “verrugas negras”.⁴ A diferencia de éstas, los

tubérculos no se desprendían y provocaban sensación de pesadez cuando el pene se distendía. Existen incluso, reportes anteriores como el de Zonar, que cita el caso del Emperador Heraclio, que, como consecuencia de haber cometido incesto con la hija de su hermano, desarrolló una deformidad en el pene que le hacía “orinarse en su cara”. En 1561 Falopius hace la descripción de la enfermedad en un caso, luego en 1704 la señala Fredrick Ruysch quien realiza una discusión más general sobre el tema.⁴

Sin embargo, esta entidad fue descrita en el ámbito científico inicialmente en 1743, en un tratado de trastornos de la eyaculación.⁵ El autor de dicha comunicación fue Françoise Gigot de La Peyronie, (Figura No. 1) quien además fue médico del rey Luis XV y fundador de la Real Academiade Cirugía de Paris, de la que fue presidente desde 1736 hasta 1747, año en el que falleció. Es por esta razón por lo que la enfermedad se ha conocido con el nombre de enfermedad de La Peyronie. En ese artículo La Peyronie presentó la descripción de un paciente que le consultó por presentar una estenosis uretral, debido a lo cual eyaculaba retrógradamente en su vejiga. En el trabajo el autor comunica que el paciente presentaba una especie de “cuentas de rosario” (nódulos) que recorrían toda la cara dorsal del pene y provocando que el órgano se incurvará dorsalmente durante la erección.^{2, 4, 5}

Figura No. 1: Françoise Gigot de La Peyronie



Fuente: Tomado de Retrato de François Gigot de La Peyronie. Jacint Rigau (Hyacinthe Rigaud)
Óleo sobre lienzo Sala del Consejo. Facultad de Medicina. Montpellier

En realidad, no es la primera referencia que se tiene de la misma, ya que, en 1561, Vesalio y Falopio se intercambiaron correspondencia sobre un paciente que padecía una dolencia que bien podría tratarse de una EP. En 1874, van Buren publica en el New York Medical Journal un artículo sobre esta enfermedad, lo que hace que durante un tiempo se la conozca como enfermedad de van Buren. Finalmente, el mérito de François Guillot de La Peyronie es reconocido y la enfermedad hoy día ha tomado su nombre.² Aunque también se puede utilizar terminología histopatológica y denominarla como: “induración plástica de los cuerpos cavernosos, fibroesclerosis del pene, cavernositis fibrosa, esclerosis cavernosa o esclerosis de la albugínea cavernosa.”⁴

En la actualidad hay un grupo de trabajo que ha propuesto la existencia de un nuevo síndrome por trauma repetido del pene y al que han propuesto denominar como “cavernosopatía traumática crónica”, con cuatro componentes: fibrosis (leve, moderada o grave), disfunción eréctil, curvatura y fugas venosas peneanas, siendo la enfermedad de Peyroine una de sus causas.⁶

El trabajo tiene como objetivo realizar una puesta al día sobre la EP, por lo que se aborda su historia, la fisiopatología, etiología, manifestaciones clínicas y posibles modalidades terapéuticas. Además, se hace hincapié en el tratamiento no quirúrgico con Collagenase clostridium histolyticum como terapéutica novedosa de esta entidad.

MÉTODOS

Para la revisión y selección de la literatura se realizó una búsqueda en Internet en la que se tuvo en cuenta como criterio de selección los reportes de trabajos sobre el tema en las principales bases de datos médicas (ELSEVIER, MEDLINE Y PUBMED). Fueron evaluadas 62 publicaciones. Se empleó como criterio de calidad los trabajos que hacían referencia en su metodología a la inclusión de un gran número de pacientes, estudios randomizados y el uso de casos y controles, lo que permitió contar con los de más calidad como material de consulta para la presente revisión.

ANÁLISIS

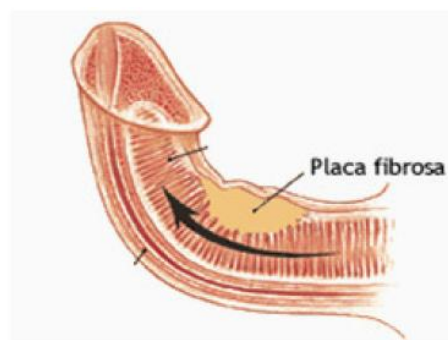
Presentación Clínica de la enfermedad de La Peyronie

En la evolución de la enfermedad se han descrito desde el punto clínico en dos fases o etapas, aunque algunos autores describen tres etapas.^{1,4}

La primera fase se denomina fase temprana, inflamatoria o fase aguda. Se presenta típicamente con dolor, (aunque existe un tercio de los pacientes que no presentan dolor) y curvatura del pene durante la erección, además puede detectarse la presencia de un nódulo o induración palpable. Esta fase inicial de la enfermedad tiene generalmente una duración de entre 12 a 24 meses. En esta etapa es típico el dolor durante el coito. En este momento de la evolución se describe que puede existir resolución espontánea del dolor en el 89-94% de los enfermos y en un porcentaje reducido (12-14%) de los mismos se puede observar incluso resolución sin secuelas al final del proceso inflamatorio.²

En la segunda fase o fase crónica, si la inflamación no se resuelve, el tejido involucrado en el proceso inflamatorio se calcifica. Esta etapa se caracteriza por estabilidad de la curvatura (Figura No. 2), dolor, estrechez y acortamiento del pene.⁷ Además, en esta fase se detecta en muchos casos la presencia de disfunción sexual, siendo esta última una de las principales razones de consulta de los pacientes.¹

Figura No. 2. Curvatura y localización de la placa fibrosa



Fuente: Tomado de StanfordViquez L, EsquivelVindas LF. Enfermedad Peyronie. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica [en línea]. 2014 [citado 17 Jun 2019] ;71(610):327–32. Disponible <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc142ze.pdf>

La anamnesis detallada junto al examen físico proporciona en gran medida los elementos clínicos en la mayoría de los casos para poder realizar el diagnóstico de la enfermedad. Todo paciente debe ser evaluado con una historia clínica amplia donde es esencial conocer elementos tales como inicio de los síntomas, el tiempo de evolución, factores asociados y la historia heredo familiar y psicosexual detallada.

Es la exploración física de los pacientes el elemento más importante. Se debe recordar que el pene en estado de flacidez se puede presentar normal a la inspección en un gran por ciento de los enfermos. El examen del pene deberá ser realizado por un especialista capacitado, pues mediante la palpación será necesario no solamente definir la presencia o no de placas, sino además el tamaño, número y localización de las mismas.⁸ El médico puede utilizar además un test de inyección intracavernosa con o sin ultrasonido Doppler antes de realizar pruebas más invasivas. La ecografía y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tienen valor en la confirmación del diagnóstico y en la localización de las placas, lo que puede contribuir a la estrategia terapéutica y al pronóstico.

Epidemiología

Los datos epidemiológicos son escasos y dispersos, debido entre otros factores a que no se conoce con certeza la fisiopatología de la enfermedad.^{6, 7} En estudios recientes se ha observado una prevalencia que ronda aproximadamente entre el tres y nueve por ciento, con tendencia a manifestarse de forma más frecuente entre la cuarta y sexta década de vida, afectando con predominio a individuos de piel blanca.^{3, 8, 9} Otros autores en series recientes reportan una prevalencia que varía desde 0,5% al 13.0%, manifestando además que los subregistros son frecuentes.⁹ Por otra parte, esta patología se ha visto relacionada en un 30.0% a 40.0% con la enfermedad de Dupuytren la cual es autosómica dominante y se caracteriza por la contractura de la aponeurosis palmar.^{1, 9-11}

En Estados Unidos se calculan unos 65 000 casos al año, en ocasiones los datos en diferentes países son imprecisos, por el no reconocimiento de la enfermedad o porque los pacientes la ocultan.¹ En un trabajo reciente que ha sido el primero en estudiar la prevalencia de la enfermedad por regiones geográficas en los EEUU, se sugiere que la prevalencia en este país, puede ser más alta que lo que ha sido citada con anterioridad, los autores manifiestan que existen múltiples causas para que casos probables no sean diagnosticados por los médicos. Lo que coincide

con otros autores que reconocen que la prevalencia de enfermedad de La Peyronie sin dudas puede ser mayor, pero debido a la resistencia de los pacientes a reportar sus síntomas sus datos de incidencia son imprecisos.⁸

Etiología

La etiología del trastorno a nivel de la capa albugínea es desconocida. Estudios recientes coinciden en que es una patología con un sustrato de tipo inflamatorio, pero con una etiología multifactorial, el origen de la enfermedad sigue siendo desconocido y se han invocado o asociado con una variedad de disímiles posibles desencadenantes tales como la ingesta de fármacos beta-bloqueantes, la enfermedad de Dupuytren y con el antígeno HLA-B7, lo que implica una relación genética.²

Dentro de las diferentes hipótesis sobre su etiología, la más aceptada es la que invoca la ocurrencia de un proceso inflamatorio con cicatrización anormal secundario a microtraumas, producidos durante el coito, en la que posteriormente se desarrolla una placa fibrosa. Se plantea además la posibilidad de una asociación genética pues se ha visto que la mayoría de los pacientes presentan antecedentes heredo familiares positivos para la enfermedad de La Peyronie y además se ha encontrado una estrecha relación con enfermedades autosómicas dominantes como lo es la enfermedad de Dupuytren.^{1, 2} Por lo anterior se ha sugerido que los pacientes podrían tener una predisposición genética a la ocurrencia de esta afección clínica. Otra teoría propone que además del elemento genético, se puede ver un componente autoinmune ya que varios autores han encontrado elevados niveles de anticuerpos anti elastina en los hombres afectados con esta patología.^{1, 7, 8}

En relación a la etiología los autores del presente trabajo, consideran que existe en la presentación y desarrollo de la enfermedad una asociación o suma de factores como son el trauma, los factores genéticos y la presencia de una respuesta inflamatoria inadecuada y que la asociación de estos factores podría ser más evidente en los casos más severos.

Fisiopatología

Se han realizado numerosos estudios acerca de la fisiología de esta patología, en los cuales la hipótesis más relevante es la respuesta inflamatoria anormal, que podría ser desencadenada por un proceso inmunológico, genético o traumático.

En recientes estudios se ha visto que la fisiopatología de la enfermedad de La Peyronie inicia con una cascada de eventos secundarios a microrupturas en la capa albugínea, con lo cual se provoca la migración de fibrina, siendo ella la responsable de estimular el factor transformador de crecimiento beta (TGF-B1). Este a su vez desencadena el estímulo de factores oxidativos que desencadenan la ocurrencia de una cicatrización anormal, en la que se observa incremento y desorganización del depósito de colágeno.^{1, 7, 8}

Otro factor importante que se ha observado lo constituye la escasa vascularización de la albugínea, que trae consigo dificultad en el retiro o remoción de la fibrina durante el proceso de reparación y remodelación, luego de los eventos inflamatorios. El depósito de nueva fibrina favorecida por los factores antes expuestos y por el traumatismo repetido, desencadena o provoca la acumulación de la misma, siendo el sustrato para la consiguiente formación de una placa calcificada. Posteriormente las placas presentes en la enfermedad de La Peyronie progresan a la formación de un proceso de fibrosis.^{1, 4, 7}

Se ha observado que la placa fibrótica de la enfermedad de La Peyronie es secundaria a un proceso en el que existe un reemplazo de los elementos tisulares normales en la túnica albugínea por depósito de colágeno desorganizado. En la composición de las placas se detecta principalmente colágeno tipo I, III y el V, siendo el III el más abundante y excesivo, además existen fibras elásticas fragmentadas las que de forma eventual sufren calcificación.^{2, 4, 10}

Histológicamente, se encuentra un proceso inflamatorio caracterizado por infiltración crónica linfocítica y plasmocítica de la túnica albugínea. En esta se encuentran fibras elásticas, las cuales tienen como función mantener la estructura de los puentes de colágeno.¹ En la EP se observan no solo efectos estructurales, sino además funcionales en el tejido de los cuerpos cavernosos que se encuentran adyacentes a las placas, con lo que pueden ser detectados cambios ultraestructurales a nivel del músculo liso y células endoteliales.¹

El origen de este proceso inflamatorio se desconoce, aunque el microtrauma y un proceso no regulado de curación de las heridas, con proliferación excesiva de fibroblastos y depósito de matriz extracelular son considerados el origen más aceptado. El depósito de fibrina parece ser un evento temprano en la fisiopatología de la formación de la placa.¹

Tratamiento

Existen múltiples modalidades de tratamiento tanto médico como quirúrgico, pero hasta la actualidad, la corrección quirúrgica de la enfermedad de La Peyronie con o sin colocación de prótesis es considerada el estándar de oro para corregir la deformidad. Estos pacientes deben ser evaluados de la manera más detallada y juiciosa posible para ofrecer el tratamiento más adecuado. La modalidad de tratamiento quirúrgico exige necesariamente un período de evolución de la enfermedad de aproximadamente de 6 a 12 meses, período en el que habitualmente se estabiliza la evolución y progresión de la deformidad, lo que permite lograr mejores resultados desde el punto de vista de la cirugía.²

La gama de modalidades terapéuticas no quirúrgicas que han sido empleadas es bien amplia y abarca dentro de ellas tratamiento médico oral o intralesional, los que permiten ser utilizados en una fase más temprana de la enfermedad, con la finalidad de estabilizar o tratar de evitar la progresión de la misma pero sus resultados han sido muy variables.

Dentro de las mismas se han descrito diferentes estrategias terapéuticas como tratamientos farmacológicos orales, tales como vitamina E, colchicina, tamoxifeno, coenzima Q10 y pentoxifilina. El empleo de vitamina E a dosis de 300 a 600mg/día por vía oral durante más de tres meses. La colchicina (empleada en otras enfermedades inflamatorias, lo que apoya la hipótesis inflamatoria en el origen de la enfermedad) que actúa reduciendo los mediadores de la inflamación y se ha sugerido indicarla en dosis de 0.6 a 1.2 mg/día por cinco meses. También se han empleado tratamientos tópicos como la aplicación de gel de verapamilo, pero con reporte en series cortas de pacientes y con resultados contradictorios. La ionoforesis con verapamilo o dexametasona se ha visto asociada a efectos adversos y el grado de evidencia en las guías es clasificado como de nivel 4 y con grado de evidencia 3, con resultados contradictorios, por lo que la mayoría de los autores no la recomiendan.^{3, 4, 7, 12}

Por otra parte, se han descrito tratamientos intralesionales, dentro de ellos el verapamilo e interferón. El verapamilo es un fármaco bloqueador de los canales del calcio que es indicado en dosis de 10 mg diluidos en 10 cc de solución fisiológica, aplicándose localmente intralesional con un intervalo de dos semanas hasta un total de 12 dosis, pero con resultados desalentadores en muchos casos. El interferon, otro fármaco con propiedades de regulación de los procesos inflamatorios, actúa disminuyendo el tamaño de la placa con lo cual se ha

observado mejoría del dolor y disminución de la curvatura. El verapamilo e interferón son considerados a la luz de los conocimientos actuales como fármacos de segunda línea en el tratamiento.⁴

En 1982 Gelbard y cols realizaron la aplicación en vitro del *Collagenase clostridium histolyticum* en placas removidas de pacientes con enfermedad de La Peyronie.¹³ En 1985 ese mismo grupo de investigadores liderados por Gelbard realizaron la publicación de un tratamiento, en ese momento experimental, en un grupo de pacientes de lo que sería considerado en la actualidad el tratamiento intralesional más prometedor, sobre todo cuando se emplea de forma precoz.¹³

En esta opción terapéutica es que se basa la inyección intralesional de *Collagenase clostridium histolyticum*, fármaco aprobado en el 2013 por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA). Las guías de tratamiento lo consideran como terapéutica de primera línea por su efectividad en el tratamiento con un nivel de evidencia 2 y grado B de recomendación. Este fármaco se comercializa en los Estados Unidos bajo el nombre de Xiaflex y en Europa como Xiapex. La base del medicamento está compuesta por una enzima purificada obtenida del *Clostridium histolyticum*. El fármaco ha demostrado su eficacia en la mejoría del grado de curvatura del pene, y además de ser bien tolerado tiene una seguridad demostrada.^{4,13-18}

La FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han presentado una serie de recomendaciones para el empleo de XIAFLEX.¹⁹⁻²¹ Estas recomendaciones tienen como objetivo garantizar la correcta administración y empleo en los pacientes con una curvatura de 30 grados o más, garantizando las mejores respuestas y los mínimos efectos secundarios o complicaciones derivadas de su uso; dentro de las recomendaciones se describen las siguientes:

1. Deberá ser empleado en enfermos con presencia de placas palpables que no estén calcificadas, en reloj de arena o proximales a la base del pene (Imágenes 2 y 3).
2. Solo se empleará en aquellos pacientes que pueden tener erecciones espontáneas o asistidas por inhibidores de la b5.
3. Se indica que sea administrada por un especialista en Urología con entrenamiento en el proceder, lo que permite reducir al mínimo su complicación más importante que es la ruptura de la túnica albugínea.

Imagen No. 2. Rx simple con calcificaciones extensas de placa de fibrosis



Fuente: Tomado de MartínA, ChantadaV, Fiter I, Rodríguez L, CruzN, Moncada I. Enfermedad de la peyronie y otras alteraciones morfométricas del pene. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA. [en línea]. 2001 May [citado 7 Abr 2019]10-145. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/File/Peyronie.pdf>

Imagen No. 3. RMN con deformidad en reloj de arena de la albugínea



Fuente: Tomado de MartínA, ChantadaV, Fiter I, Rodríguez L, CruzN, Moncada I. Enfermedad de la peyronie y otras alteraciones morfométricas del pene. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA. [en línea]. 2001 May [citado 7 Abr 2019]10-145. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/File/Peyronie.pdf>

Es importante tener presente que algunos productos pueden interactuar con el Xiaflex dentro de ellos se incluyen: fármacos que pueden causar alteraciones de

la coagulación como por ejemplo antiagregantes plaquetarios como clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes como la warfarina y los nuevos anticoagulantes orales (NACO). Por otra parte, y en dependencia del contexto clínico puede no ser necesario retirar la dosis de aspirina entre 81-325 mg diarios.

El producto se presenta en viales inyectables y solo se realiza su comercialización bajo prescripción facultativa. Se inyecta directamente en el pene o sobre las zonas afectadas.

El tratamiento se realiza en cuatro fases o ciclos. Cada ciclo del tratamiento incluye la realización de dos administraciones de Xiaflex en inyecciones separadas entre 48 a 72 horas, siendo un total de ocho inyecciones. Las dosis se han estandarizado en 600-1400 u por cada aplicación. La composición de Xiapex/Xiaflex es de origen biológico, siendo su componente activo la “*collagenase clostridium histolyticum*” que tiene como propiedad terapéutica fundamental la función de descomponer la proteína del colágeno tipo I y III, responsable de la placa y la fibrosis que produce la deformidad.¹ Algunos autores han introducido modificaciones en el protocolo inicial con buenos resultados.¹⁵⁻¹⁹

En la terapéutica se recomienda además la realización del modelado del pene (estiramiento suave en la dirección opuesta de la deformidad), después de cada ciclo de tratamiento para alterar aún más la placa. De hecho, los ensayos clínicos han utilizado esta técnica conjunta con las inyecciones.

Gelbard y cols.¹³ tras una primera publicación, en la que experimentalmente evalúan los efectos de la colagenasa in vitro e in vivo, estudiaron en un ensayo controlado con placebo y a doble ciego su efectividad intraplaca en 49 pacientes aleatoriamente asignados a droga activa o salino como placebo, en la que evaluaron la incurvación peneana y el tamaño de la placa. Ellos observaron que los enfermos con menos deformidad respondieron mejor al tratamiento, aunque los cambios objetivos en la angulación del pene fueron pequeños. En este primer estudio no describieron la existencia de efectos colaterales significativos durante tres meses de seguimiento de los pacientes. Este trabajo fue una continuidad a la comunicación inicial en 1985 del mismo grupo de investigadores, en el que tratando 31 pacientes con colagenasa intraplaca durante cuatro semanas, observaron mejoría objetiva en 20 de ellos, tanto del dolor (en 13 de 14 pacientes) como de la restauración de la potencia en tres de cuatro. Estos mismos autores publicaron en 1986 el impacto en la inmunidad humoral, definido por el aumento

de IgG en el grupo de pacientes tratados con colagenasa frente a un grupo control y pacientes con la EP no tratados, lo que apoya en la teoría de la fisiología de la enfermedad la existencia de un sustrato inmunológico como desencadenante o perpetuador del proceso patológico.^{13, 21, 22}

Xiaflex ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de La Peyronie, convirtiéndose en un tratamiento novedoso y prometedor como opción no quirúrgica en la terapéutica de estos pacientes.¹³⁻¹⁶ La seguridad y eficacia del fármaco fueron demostradas y probadas en distintos ensayos clínicos llevados a cabo por BioSpecifics Technologies Corporation en colaboración con Auxilium Pharmaceuticals (estudios IMPRESS I y II).^{3, 7, 16} Para el estudio la muestra utilizada estuvo constituida por más de ochocientos enfermos en 64 sitios de Australia y los Estados Unidos, siendo aleatorizados en dos grupos, para una proporción de 2:1 de Xiaflex frente al placebo. Los pacientes presentaban una curva peneana de al menos 30 grados.

En los dos primeros ensayos con el título “Estudios para la Investigación de seguridad y eficacia para la reducción máxima del Peyronie I y II”. El fármaco (Xiaflex) se inyectó en un esquema que incluyó dosis intralesionales dos veces por semana cada seis semanas. Fueron aplicados los cuatro ciclos del tratamiento y cada ciclo de tratamiento fue seguido de un procedimiento de modelado del pene que estuvo a cargo siempre por un especialista. En el momento de inicio del tratamiento en el ensayo terapéutico, la deformidad media del pene fue de 48.8 grados y al final de las 52 semanas era de 31.0 grados, con una reducción media de 37.6% en la curvatura del pene. En el grupo que se utilizó placebo fue de 21.3% (de 49.0 grados a 39.0 grados).¹⁷ La deformidad media del pene en el comienzo de la segunda parte del ensayo fue 51.3 grados y al final de las 52 semanas de 35.1 grados, por lo que la reducción media es del 30.5% en la curvatura del pene. La reducción media en el grupo placebo fue del 15.2% (de 49.6 grados a 41.1 grados). El 84.0% de los pacientes en el brazo de tratamiento de los estudios IMPRESS, presentaron algún efecto adverso como: equimosis del pene, inflamación o dolor.²³⁻²⁶

Efectos secundarios significativos fueron descritos en el 1.1% de los pacientes, como ruptura corporal en tres y hematomas peneanos también en tres pacientes. Se sugiere considerar restringir la actividad sexual a un periodo no menor de 30 días posteriores a la aplicación del tratamiento, pues se ha visto que no cumplir con esta recomendación se asocia a incremento de complicaciones como la

ruptura corporal peneana entre los 14 a 30 días después de la aplicación de las inyecciones.^{15, 23-27}

Es de destacar que estos tratamientos descritos para la curva de pene adquirida como lo es el Xiaflex pueden resultar de mucha ayuda en estadios iniciales de la enfermedad, pero poco resolutivos cuando las placas generadas por la enfermedad de La Peyronie han avanzado hasta ganar en consistencia y tamaño, por lo que se hace muy relevante cumplir con los criterios descritos para su uso.^{20-22, 27} Es importante resaltar que aun cuando los estudios sobre la eficacia del Xiaflex en hombres de diferentes razas son escasos, las investigaciones disponibles no han demostrado que existan diferencias interraciales en la respuesta a este tratamiento.²⁸⁻³⁰

Otra observación importante y que debe ser destacada es la realizada por un grupo de investigación que sugiere que los beneficios del tratamiento con colagenasa, se pueden ver disminuidos luego del tercer ciclo del tratamiento y además reportan que una buena respuesta al primer ciclo puede ser considerado un indicador pronostico positivo en la evolución de los pacientes, lo cual puede ayudar al médico en planificar la estrategia terapéutica de forma más individualizada.^{10, 29}

Para aquellos hombres que presentan deformidades en reloj de arena, defectos en bisagra, flacidez distal y placas ventrales, las inyecciones de colagenasa no son apropiadas y se necesita más investigación para ver si estas variantes responderán al tratamiento.

CONCLUSIONES

La enfermedad de La Peyronie presenta un cuadro clínico típico, pero muchas veces es ocultada por los pacientes, por lo que se desconoce su incidencia de forma exacta. La terapéutica abarca técnicas quirúrgicas invasivas y otras farmacológicas, siendo dentro de ellas el uso de Xiaflex la que ha demostrado ser un tratamiento prometedor y menos invasivo en el manejo de los pacientes. Las diversas investigaciones con Xiaflex han puesto de manifiesto ser una opción eficaz, en las etapas iniciales y medias de la enfermedad, a partir de los resultados alcanzados en las investigaciones previas, con mejores resultados en pacientes con placas no calcificadas. Se debe emplear siempre por un especialista entrenado para reducir al mínimo la principal de sus complicaciones que es la ruptura de la túnica albugínea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez Pérez EA, Sánchez Arquino U, López Maguey R, López Silvestre JC. Aspectos actuales en el manejo médico-quirúrgico de la enfermedad de Peyronie. Rev Mex Urol [en línea]. 2014 Ene- Feb [citado 12 Dic 2018];74(1):35-43. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2007408515300082?token=08E8CF013249528B21F53D1C5147C20ADCC15698F0FF95E99F015A7DEA3FCCEEC5B4F00A56FF51E9920255E1441EDE14&originRegion=us-east-1&originCreation=20210510154139>
2. Egui Rojo MA. Tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de la peyronie mediante extensor peneano y correlación mediante ultrasonido. [tesis Doctoral en línea]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2015. [citado 17 junio 2018]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/667419/egui_rojo_maria_alejandra.pdf?sequence=1
3. Bella AJ, Lee JC, Grober ED, Carrier S, Benard F, Brock GB. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. Can Urol Assoc J [en línea]. 2018 [citado 17 Jun 2019]; 12(5):197-209. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966931/pdf/cuaj-5-e197.pdf>
4. Candebat Montero LH, Miranda Reyes PL, Díaz García F, González Ferro I, Barbosa Ramos F, Codorniu Furet J. Enfermedad de la peyronie: tratamiento con interferon y láser. Arch. Esp. Urol [en línea]. 2008 [citado 10 Jun 2018]; 61(3):413-23. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v61n3/original7.pdf>
5. De La Peryroine M. Sur quelques obstacles qui s'opposent à l'éjaculation naturelle de la semence In: Mémoires de l' Académie royale de chirurgie, [en línea]. 1743 [citado 10 May 2018]; 1:425-34 Disponible en: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/index.php?do=page&cote=epo0588&p=1>
6. Uribe Arcila JF, Vélez Hoyo A, Zuleta Tobón JJ, Uribe Trujillo CA. Cavernosopatía traumática crónica. Un nuevo síndrome de fibrosis peneana. Rev Urol Colomb. [en línea]. 2017 Marz [citado 10 Jun 2018];

- 27(2): 156-166. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6649739>
7. Stanford Viquez L, Esquivel Vindas LF. Enfermedad Peyronie. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica [en línea]. 2014 [citado 17 Jun 2019]; 71(610):327-32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc142ze.pdf>
 8. Wayne GF, Cordon BH. Contemporary surgical and non-surgical management of Peyronie's disease. Transl Androl Urol [en línea]. 2018 Ago [citado 17 Dic 2019]; 7(4):603-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127552/pdf/tau-07-04-603.pdf>
 9. Sánchez Fernández CM, Morales Font D, Martín Suárez MA, Hernández Aise MI, Abreu Cuba EM, Domínguez Ruiz B. Enfermedad de La Peyronié, un trastorno infradiagnosticado. Rev Médica Electrónica [en línea]. 2017 [citado Nov 2019]; 39(1): [aprox. 6 p.] Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1455>
 10. Yang KK, Bennett N. Peyronie's Disease and Injectable Collagenase Clostridium histolyticum: Safety, Efficacy, and Improvements in Subjective Symptoms. Urology [en línea]. 2016 Ago [citado Jun 2018]; 94:143-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211926/>
 11. Stuntz M, Perlaky A, des Vignes F, Kyriakides T, Glass D. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. PLOS one [en línea]. 23 Feb 2016 [citado 8 Jun 2018]; 11(2):1-10. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0150157&type=printable>
 12. Rodríguez Hernández EI, Pérez Rodríguez ZM, Guerrero Delgada L, Ramírez Simonó MR. Iontoforesis con prednisolona en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie. Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación [en línea]. 2014 [citado Dic 2018]; 6(1):41-52. Disponible en: <http://www.revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/158>
 13. Gelbard MK, Lindner A, Kaufman JJ. The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease. J Urol [en línea]. 1985 Agos [citado 12 Dic 2018]; 134(2):280-3. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2991611?dopt=Abstract>

14. López JM. Autorización del fármaco Xiaflex por la FDA. [en línea]. Zaragoza: FDA; 11 Dic 2013 [citado junio 2018]. Disponible en: <https://sites.google.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/xiaflex-colagenasa-de-clostridium-histolyticum-aprobado-por-la-f-d-a-norteamericana-para-la-enfermedad-de-peyronie>
15. Raheem AA, Capece M, Kalejaiye O, Abdel-Raheem T, Falcone M, Johnson M, et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. BJU Int [en línea]. 2017 [citado Jun 2018]; 120: 717-23. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.13932>
16. European Medicines Agency. Assessment report. Xiapex. International non-proprietary name: Collagenase Clostridium Histolyticum [en línea]. London: CHMP; 2015 [citado 17 Jun 2019]: 2-123 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xiapex-h-c-2048-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Cruz Navarro N. La FDA aprueba un nuevo tratamiento para la enfermedad de La Peyronie: el Xiaflex. [en línea]. España: AEU; 2 Feb 2014 [citado Jun 2019]. Disponible en: <https://qua.aeu.es/?p=121>
18. Cruz N. Xiaflex: el primer tratamiento no quirúrgico para la enfermedad de peyronie o pene curvo [en línea]. Madrid: Andromedi; 2019 Mayo [citado 8 Jun 2019]. Disponible en: <http://www.andromedi.com/xiaflex-el-primer-tratamiento-no-quirurgico-para-la-enfermedad-de-peyronie-o-pene-curvo/>
19. FDA. XIAFLEX® (collagenase clostridium histolyticum) Drug Class: Bacterial collagenase enzyme [en línea]. Chesterbrook: FDA; 2014 Oct [citado Jun 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/78509/download>
20. European Medicines Agency. XIAPEX. EPAR-PRODUCT INFORMATION. Last updated: Annex I Summary of Product Characteristics [en línea]. Amsterdam: EMA; 2 Marzo 2020 [citado 8 Mayo 2020]: 1-55 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xiapex-epar-product-information_en.pdf
21. FDA. Medication Guide XIAFLEX (Zī a flex) (collagenase clostridium histolyticum) For injection, for intralesional use [en línea]. Estados Unidos:

- FDA; [citado 8 Jun 2019]: 1-5 Disponible en: <https://www.fda.gov/media/78264/download>
22. Martín Morales A, Chantada Abal V, Fiter Gómez I, Rodríguez Vela L, Cruz Navarro N, Moncada Iribarren I. Enfermedad de la peyronie y otras alteraciones morfológicas del pene. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA. [en línea]. En: LXVI Congreso Nacional de Urología; 2001 May; Madrid: ENE. [citado 7 Abr 2019]10-145. Disponible en: <https://www.aeu.es/userfiles/file/peyronie.pdf>
23. Yafi FA, Anaissie J, Zurawin J, Sikka SC, Hellstrom WJG. Results of SMSNA Survey Regarding Complications Following Intralesional Injection Therapy with Collagenase Clostridium Histolyticum for Peyronie's Disease. J Sex Med [en línea]. 2016 Abr [citado Jun 2019];13(4):684-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045265/>
24. Welz JA. Peyronie's Disease: An Underrecognized Men's Health Condition. Stakeholder Perspectives in Men's Health Urology Practice Management [en línea]. 2014 August [citado Jun 2019]; Special Issues:1-12. Disponible en: <https://uorpracticemanagement.com/special-issues/august-2014/2360-peyronie-s-disease-an-underrecognized-men-s-health-condition>
25. Peak TC, Mitchell GC, Yafi FA, Hellstrom WJ. Role of collagenase clostridium histolyticum in Peyronie's disease. Biologics: Targets and Therapy [en línea]. 29 Sep 2015 [citado Jun 2019]; 9:107-116. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/c5f2/6a1eb44d4180ec6b577fe1eb3c5a3cdf07c.pdf>.
26. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh JJ, et al. Peyronie's Disease [en línea]. Maryland: American Urological Association; 2015 [citado Jun 2019]. 1-41. Disponible en: <https://www.auanet.org/guidelines/peyronies-disease-guideline>
27. Lipshultz IL, Goldstein I, Seftel AD, Kaufman GJ, Smith TM, Tursi JP, et al. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III studies. BJU Int [en línea]. 2015 [citado 17 Jun 2019]; 116: 650-656. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bju.13096>

28. Nguyen HMT, De Lay KJ, Diao L, Haney NM, Anaissie J, Yafi FA, et al. Racial variations in response to intralesional collagenase clostridiumhistolyticum in men with Peyronie's disease. *Transl Androl Urol*. [en línea]. 2017 Oct [citado Jun 2019]; 6(5):888-893. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184788/>
29. Anaissie J, Yafi FA, De Lay KJ, Traore EJ, Sikka SC, Hellstrom WJG. Impact of Number of Cycles of Collagenase Clostridium Histolyticum on Outcomes in Patients With Peyronie's Disease. *Urology* [en línea]. 2017 Feb [citado Jun 2019]; 100:125-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816605/>
30. Russo GI, Milenkovich U, Hellstrom W, Levined LA, Ralphe D, Albersenb M. Clinical Efficacy of Injection and Mechanical Therapy for Peyronie's Disease: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* [en línea]. 2018 [citado Jun 2019]; 74(6):767-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237020/>