

ENFERMEDAD DE PEYRONIE: Guía de la AUA

Ajay Nehra, Ralph Alterowitz, Daniel J. Culkin, Martha M. Faraday, Lawrence S. Hakim, Joel J. Heidelbaugh, Mohit Khera, Kevin T. McVary, Martin M. Miner, Christian J. Nelson, Hossein Sadeghi-Nejad, Allen D. Seftel, Alan W. Shindel y Arthur L. Burnett

Propósito: El propósito de esta guía es proporcionar un marco clínico para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Peyronie (EP).

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando las bases de datos Pubmed, Embase y Cochrane (fechas de búsqueda del 1/1/1965 al 26/1/15) para identificar publicaciones revisadas por pares relevantes para el diagnóstico y tratamiento de la EP. La revisión arrojó una base de evidencia de 303 artículos después de la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión. Estas publicaciones se utilizaron para crear las declaraciones de la guía. Si existían pruebas suficientes, se asignó al conjunto de pruebas para un tratamiento en particular una calificación de fuerza de A (evidencia de alta calidad; certeza alta), B (evidencia de calidad moderada; certeza moderada) o C (evidencia de baja calidad; certeza baja); las declaraciones basadas en la evidencia de recomendación fuerte, moderada o condicional, que pueden ser respaldadas por cualquier cuerpo de fuerza de evidencia, se desarrollaron en función de los beneficios y los riesgos / cargas para los pacientes. Se proporciona información adicional como Principios Clínicos y Opinión de Expertos cuando no existe evidencia suficiente.

Declaraciones de la Guía:

Diagnóstico:

1. Los clínicos deben involucrarse en un proceso de diagnóstico para documentar los signos y síntomas que caracterizan la enfermedad de Peyronie. Los requisitos mínimos para este examen son una historia cuidadosa (para evaluar la deformidad del pene, la interferencia con el coito, el dolor en el pene y / o angustia) y un examen físico de los genitales (para evaluar las anomalías palpables del pene). (*Principio clínico*)
2. Los clínicos deben realizar una prueba de inyección intracavernosa (IIC) en el consultorio con o sin ecografía Doppler dúplex antes de la intervención invasiva. (*Opinión de Expertos*)
3. Los clínicos deben evaluar y tratar a un hombre con la enfermedad de Peyronie solamente cuando tiene la experiencia y las herramientas diagnósticas para evaluar, aconsejar, y para tratar apropiadamente la condición. (*Opinión de Expertos*)

Tratamiento:

4. Los clínicos deben discutir con los pacientes las opciones de tratamiento disponibles y los beneficios conocidos y los riesgos /cargas asociadas con cada tratamiento. *(Principio clínico)*
5. Los clínicos pueden ofrecer medicamentos antiinflamatorios no-esteroides orales al paciente que sufre de la enfermedad activa de Peyronie que está necesitando manejo del dolor. *(Opinión de Expertos)*
6. Los clínicos no deben ofrecer terapia oral con la vitamina E, Tamoxifeno, procarbazina, ácidos grasos omega-3, o una combinación de vitamina E con L-carnitina. *[Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado B (vitamina E/ácidos grasos omega-3/Vitamina E + propionil-L-carnitina) /C(tamoxifeno/procarbazina)]*
7. Los clínicos no deben ofrecer terapia electromotora con verapamilo. *(Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)*
8. Los clínicos pueden administrar colagenasa clostridium histolyticum intralesional en combinación con el modelado por el clínico y por el paciente para la reducción de la curvatura peneana en pacientes con enfermedad de Peyronie estable, curvatura peneana >30° y <90°, y función eréctil intacta (con o sin el uso de medicamentos). *(Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado B)*
9. Los clínicos deben aconsejar a los pacientes con enfermedad de Peyronie antes de comenzar el tratamiento con colagenasa intralesional con respecto a la ocurrencia potencial de eventos adversos, incluyendo equimosis peneana, inflamación, dolor, y ruptura corporal. *(Principio Clínico)*
10. Los clínicos pueden administrar interferón α -2b intralesional en pacientes con enfermedad de Peyronie. *(Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)*
11. Los clínicos deben aconsejar a los pacientes con enfermedad de Peyronie antes de comenzar tratamiento con interferón α -2b intralesional sobre eventos adversos potenciales, incluyendo sinusitis, síntomas como de gripe, e inflamación peneana menor. *(Principio Clínico)*
12. Los clínicos pueden ofrecer Verapamilo intralesional para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Peyronie. *(Recomendación Condicional; Fuerza de Evidencia Grado C)*

13. Los médicos deben aconsejar a los pacientes con enfermedad de Peyronie antes de comenzar tratamiento con verapamilo intralesional sobre posibles eventos adversos, incluyendo hematomas peneanos, mareos, náuseas y dolor en el sitio de la inyección. *(Principio Clínico)*
14. Los clínicos no deben usar la terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) para la reducción de la curvatura del pene o el tamaño de la placa. *(Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado B)*
15. Los clínicos pueden ofrecer terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) para mejorar el dolor en el pene. *(Recomendación Condicional; Fuerza de Evidencia Grado B)*
16. Los clínicos no deben usar radioterapia (RT) para tratar la enfermedad de Peyronie. *(Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)*
17. Los clínicos deben evaluar a los pacientes como candidatos para reconstrucción quirúrgica basada en la presencia de enfermedad estable. *(Principio Clínico)*
18. Los clínicos pueden ofrecer cirugía de plicatura de la túnica a los pacientes cuya rigidez es adecuada para el coito (con o sin farmacoterapia y/o terapia de dispositivo de vacío) para mejorar la curvatura peneana. *(Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)*
19. Los clínicos pueden ofrecer incisión o escisión de la placa y/o injerto a los pacientes con deformidades cuya rigidez es adecuada para el coito (con o sin farmacoterapia y/o terapia de dispositivo de vacío) para mejorar la curvatura peneana. *(Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)*
20. Los clínicos pueden ofrecer cirugía protésica peneana a pacientes con enfermedad de Peyronie con disfunción eréctil (DE) y/o deformidad peneana suficiente para evitar el coito a pesar de la farmacoterapia y/o de la terapia de dispositivo de vacío. *(Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)*
21. Los clínicos pueden realizar procedimientos intraoperatorios adyuvantes, como modelado, plicatura o incisión/injerto, cuando persiste una deformidad peneana significativa después de la inserción de la prótesis peneana. *(Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)*

22. Los clínicos deben utilizar la prótesis peneana inflable para los pacientes que se sometan a cirugía protésica peneana para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie. (*Opinión de Expertos*)

SECCIÓN 1: PROPÓSITO:

El propósito de esta guía es proporcionar orientación a los clínicos y a los pacientes respecto a cómo reconocer la enfermedad de Peyronie (EP), llevar a cabo un proceso diagnóstico válido y abordar el tratamiento con los objetivos de maximizar el control de los síntomas, la función sexual y la calidad de vida del paciente y la pareja (CDV) mientras se minimizan los eventos adversos y la carga del paciente y la pareja. Las estrategias y los abordajes recomendados en este documento se derivaron de procesos basados en la evidencia y el consenso. Hay literatura sobre la EP que se expande continuamente; el Panel hace la observación que este documento constituye una estrategia clínica y no tiene la intención de ser interpretado rígidamente. El enfoque más efectivo para un paciente en particular es mejor determinado por el clínico y el paciente de manera individual en el contexto de la historia, los valores y los objetivos de ese paciente para el tratamiento. A medida que la ciencia relevante para la EP evoluciona y mejora, las estrategias presentadas aquí se modificarán para seguir siendo consistentes con los más altos estándares de atención clínica.

SECCIÓN 2: METODOLOGÍA

Revisión sistemática. Se realizó una revisión sistemática para identificar los artículos publicados relevantes para el diagnóstico y tratamiento de la EP. Se realizaron búsquedas de la literatura en publicaciones en inglés utilizando las bases de datos Pubmed, Embase y Cochrane del 1/1/1965 al 26/1/2015. Los datos de los estudios publicados después del corte de la búsqueda de la literatura se incorporarán a la próxima versión de esta guía. Se excluyeron los estudios preclínicos (por ejemplo, modelos animales), los comentarios y los editoriales. Los criterios adicionales de exclusión fueron los siguientes: los pacientes constituyeron un grupo mixto entre el cual la mayoría de los pacientes tenían curvatura congénita más que EP, y los desenlaces se colapsaron entre los grupos; el artículo se centró principalmente en la técnica quirúrgica con información mínima o sin información del paciente o desenlaces reportados; no se reportaron desenlaces ni datos de desenlaces no extraíbles; o informes duplicados de los datos presentados en otros lugares. Se verificaron las referencias de los artículos de revisión para asegurar la inclusión de todos los estudios posiblemente relevantes. Los informes múltiples sobre el mismo grupo paciente fueron examinados cuidadosamente para asegurar sólo la inclusión de información no redundante. La revisión sistemática arrojó un total de 303 publicaciones relevantes para la preparación de la guía.

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Peyronie. La revisión sistemática reveló que las publicaciones eran insuficientes para abordar el diagnóstico de la EP a partir de la evidencia. En cuanto al tratamiento, un total de 281 artículos cumplieron con los criterios de inclusión; el

panel consideró que se trataba de una base de evidencia suficiente para construir la mayor parte de la parte del tratamiento del algoritmo (ver Apéndice A). Se extrajeron datos sobre el tipo de estudio [(ej., ensayo aleatorizado controlado (RCT), ensayo clínico controlado (CCT), estudio observacional], parámetros de tratamiento (ej., tipo de tratamiento, dosis, seguimiento), características del paciente [ej., edad, duración de los síntomas, deformidad del pene, placa, dolor, disfunción eréctil (DE)], desenlaces (ej., efectos sobre la deformidad, placa, dolor, disfunción eréctil (DE), calidad de vida, QoL) y eventos adversos.

Calidad de los Estudios Individuales y Determinación de la Fuerza de la Evidencia. La calidad de los estudios individuales que fueron ensayos aleatorizados controlados o ensayos clínicos controlados se evaluó usando herramienta Cochrane Riesgo de Sesgo.¹ La calidad de los estudios de caso-control y los estudios observacionales comparativos se clasificó utilizando la Escala de Evaluación de la Calidad (NOQ) de Newcastle-Ottawa.² Debido a que no existe una herramienta de evaluación de la calidad ampliamente acordada para los estudios observacionales de una sola cohorte, no se evaluó la calidad de estos estudios.

La categorización de la fuerza de evidencia es conceptualmente distinta de la calidad de los estudios individuales. La fuerza de evidencia se refiere al cuerpo de evidencia disponible para una pregunta en particular e incluye no solamente la calidad del estudio individual, sino también la consideración del diseño del estudio, la consistencia de los hallazgos entre los estudios, la idoneidad de los tamaños de la muestra y la generalización de las muestras, los entornos y los tratamientos para los fines de la guía. La AUA clasifica la fuerza del cuerpo de evidencia como Grado A (estudios aleatorizados controlados bien realizados y altamente generalizables o estudios observacionales excepcionalmente fuertes con hallazgos consistentes), Grado B (Estudios aleatorizados controlados con algunas debilidades de procedimiento o generalización o estudios observacionales moderadamente fuertes con hallazgos consistentes), o Grado C (Estudios aleatorizados controlados con deficiencias graves de procedimiento o generalización o tamaños de muestra extremadamente pequeños o estudios observacionales que son inconsistentes , tienen tamaños de muestra pequeños o tienen otros problemas que potencialmente confunden la interpretación de los datos). Por definición, la evidencia Grado A es evidencia acerca de la cual el Panel tiene un alto nivel de certidumbre, la evidencia Grado B es evidencia acerca de la cual el Panel tiene un nivel moderado de certidumbre, y la evidencia Grado C es evidencia acerca de la cual el Panel tiene un bajo nivel de certidumbre.³

Nomenclatura AUA: Vincular el Tipo de Declaración con la Fuerza de la Evidencia. El sistema de nomenclatura de la AUA vincula explícitamente el tipo del cuerpo de fuerza de evidencia, el nivel de certidumbre, la magnitud del beneficio o el riesgo/cargas, y el juicio del Panel sobre el

equilibrio entre beneficios y riesgos/cargas (ver Tabla 1). **Recomendaciones Fuertes** son declaraciones directivas de que una acción debe (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no debe llevarse a cabo (los riesgos/cargas superan los beneficios) porque el beneficio neto o el daño neto es sustancial. **Recomendaciones Moderadas** son declaraciones directivas de que una acción debe (los beneficios superan los riesgos/cargas) o no deben (los riesgos/cargas superan los beneficios) realizarse porque el beneficio neto o el daño neto es moderado. **Recomendaciones Condicionales** son declaraciones no directivas utilizadas cuando la evidencia indica que no hay beneficio ni daño aparente cuando el equilibrio entre beneficios y riesgos/carga no está claro. Los tres tipos de declaraciones pueden estar respaldados por cualquier cuerpo de grado de fuerza de evidencia. El cuerpo de fuerza de evidencia Grado A en apoyo de una recomendación Fuerte o Moderada indica que la declaración se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y que la investigación futura es *poco probable que cambie la confianza*. El cuerpo de fuerza de evidencia Grado B en apoyo de una recomendación Fuerte o Moderada indica que la declaración se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y que la mejor evidencia *podría cambiar la confianza*. El cuerpo de fuerza de evidencia Grado B en apoyo de una recomendación Fuerte o Moderada indica que la declaración se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y que la mejor evidencia *podría cambiar la confianza*. El cuerpo de fuerza de evidencia Grado C se usa solo rara vez como soporte de una Recomendación Fuerte. Las Recomendaciones Condicionales también pueden ser apoyadas por cualquier cuerpo de evidencia. Cuando el cuerpo de Fuerza de Evidencia es Grado A, la declaración indica que los beneficios y los riesgos/ cargas parecen equilibrados, la mejor acción depende de las circunstancias del paciente, y la investigación futura es *poco probable que cambie la confianza*. Cuando se utiliza el cuerpo de Fuerza de Evidencia Grado B, los beneficios y los riesgos / cargas parecen equilibrados, la mejor acción también depende de las circunstancias individuales del paciente y una mejor evidencia *podría cambiar la confianza*. Cuando se utiliza cuerpo de Fuerza de Evidencia Grado C, hay incertidumbre con respecto al equilibrio entre los beneficios y los riesgos / cargas, las estrategias alternativas pueden ser igualmente razonables, y una mejor evidencia es *probable que cambie la confianza*.

Para algunos problemas clínicos, en particular el diagnóstico, hubo poca o ninguna evidencia a partir de la cual construir declaraciones basadas en la evidencia. Cuando existían vacíos en la evidencia, el Panel brinda guía en forma de Principios *clínicos* u *Opinión de Expertos* con consenso logrado usando una técnica Delphi modificada si surgieran diferencias de opinión.⁴ Un *Principio Clínico* es una declaración acerca de un componente de atención clínica que es ampliamente acordado por los urólogos u otros clínicos para los que puede o no haber evidencia en la literatura médica. *La Opinión de Expertos* se refiere a una declaración, lograda

por consenso del Panel, que se basa en la formación clínica, la experiencia, el conocimiento y el juicio de los miembros para la que no hay evidencia.

TABLA 1: Nomenclatura AUA Tipo de Declaración de enlace a Nivel de Certeza, Magnitud del Beneficio o Riesgo/Carga, y Cuerpo de Fuerza de Evidencia			
	Fuerza de Evidencia A (Alta Certidumbre)	Fuerza de Evidencia B (Certidumbre Moderada)	Fuerza de Evidencia C (Baja Certidumbre)
Recomendación Fuerte (Beneficio neto o daño sustancial)	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) es sustancial Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y es poco probable que la investigación futura cambie la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) es sustancial Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría cambiar la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) Beneficio neto (o daño neto) parece sustancial Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero una mejor evidencia es probable que cambie la confianza (rara vez se utiliza para apoyar una Recomendación Fuerte)
Recomendación Moderada (Beneficio neto o daño moderado)	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) (Beneficio neto (o daño neto) es moderado Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias y es poco probable que la investigación futura cambie la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) (Beneficio neto (o daño neto) es moderado Aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría cambiar la confianza	Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa) (Beneficio neto (o daño neto) parece moderado Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero una mejor evidencia es probable que cambie la confianza
Recomendación Condicional (Ningún beneficio o daño neto aparente)	Beneficios = Riesgos/Cargas La mejor acción depende de las circunstancias individuales del paciente Es poco probable que la	Beneficios = Riesgos/Cargas La mejor acción parece depender de las circunstancias individuales del paciente	El equilibrio entre Beneficios y Riesgos/Cargas no está claro Las estrategias alternativas pueden ser igualmente razonables

	investigación futura cambie la confianza	Una mejor evidencia podría cambiar la confianza	La mejor evidencia podría cambiar la confianza
Principio Clínico	Una declaración acerca de un componente de la atención clínica que es ampliamente acordada por los urólogos o por otros clínicos para la cual puede haber evidencia en la literatura médica.		
Opinión de Expertos	Una declaración, lograda por consenso del Panel, que se basa en la formación clínica, la experiencia, el conocimiento y el juicio de los miembros para la que no hay evidencia		

Limitaciones de la literatura. El Panel siguió adelante con plena conciencia de las limitaciones de la literatura sobre la EP. Algunas de estas limitaciones se derivan del hecho de que la EP se caracteriza por síntomas que cambian con el paso del tiempo y por algunos síntomas que se pueden resolver en ausencia de tratamiento (i.e., Berookhim 2014; Grasso 2007; Mulhall 2006).^{5 -7} La naturaleza cambiante de los síntomas de la EP y la posibilidad de que la mejoría en algunos pacientes pueda ser una consecuencia del paso del tiempo hace que el estudio de los efectos del tratamiento sea un desafío. Algunos síntomas, tales como el dolor, son altamente susceptibles a los efectos del placebo. Estas características de la EP dificultan la interpretación de estudios que no controlan la historia natural de los síntomas o los efectos del placebo (ej., estudios observacionales). Además, debido a que los pacientes pueden tener cursos altamente variables con o sin tratamiento, los hallazgos de estudios que tienen tamaños de muestra pequeños, incluso estudios bien diseñados, potencialmente carecen de generalización debido a la inestabilidad inherente de los hallazgos derivados del pequeño número de pacientes. Más aun, la calidad de cualquier literatura empírica depende de su capacidad de medición precisa. Una complejidad adicional de la literatura de la EP es que muchos estudios se basan en las percepciones de los pacientes de los cambios en la deformidad y las dimensiones del pene como desenlaces primarios. Este enfoque es problemático porque los estudios que han comparado medidas objetivas y subjetivas de deformidad y dimensiones penianas reportan una correspondencia limitada o nula entre estos dos métodos (ej., Bacal 2009; Hudak 2013; Matsushita 2014; Taylor y Levine 2008).^{8 -11} Las limitaciones adicionales incluyen criterios de inclusión muy variables en todos los estudios en términos de la severidad y la duración de los síntomas.

Proceso. El Panel de Disfunción Sexual Masculina fue creado en 2013 por la American Urological Association Education and Research, Inc. (AUA). El Comité de Guías de Práctica (CGP) de la AUA seleccionó a los Copresidentes del Panel que a su vez nombraron a los miembros adicionales del panel con experticia específica en esta área. La AUA llevó a cabo un exhaustivo proceso de revisión por pares. El borrador del documento de las guías se distribuyó a 78 pares revisores. El panel revisó y discutió todos los comentarios entregados y revisó el borrador según fue necesario. Una vez finalizada, la guía se sometió para la aprobación de la CGP. Después se presentó a la Junta Directiva de la AUA para su aprobación final. La financiación del panel fue proporcionada por la AUA; los miembros del panel no recibieron remuneración por su trabajo.

SECCIÓN 3: ANTECEDENTES

Definición El Panel define la EP como una anomalía peneana adquirida, caracterizada por fibrosis de la túnica albugínea, que puede estar acompañada de dolor, deformidad, disfunción eréctil y / o angustia.

Epidemiología. Los hallazgos con respecto a las tasas de prevalencia dependen de la metodología empleada, la muestra bajo estudio, cómo se define la EP y cómo se consulta a los hombres con rangos de 0,5% a 20,3% dentro de poblaciones específicas. Utilizando una metodología basada en la población en una muestra de los Estados Unidos de 18 años o más, Dibenedetti (2011) informó una tasa de prevalencia del 0,5% para los hombres que habían sido diagnosticados formalmente con EP, una tasa del 0,8% para los hombres que habían sido diagnosticados o tratados para la EP, y una tasa del 13,1% para los hombres que habían sido diagnosticados o tratados o tenían algún síntoma de EP.¹² Schwarzer (2001) realizó un estudio comunitario entre hombres en Colonia, Alemania y reportó una tasa de prevalencia del 3,2% en hombres de 31 a 78 años.¹³ Otro estudio poblacional en hombres italianos informó una tasa de prevalencia del 7,1% entre hombres de 50 a 69 años.¹⁴ Entre los hombres mayores de 40 años tamizados para detección de cáncer de próstata en EE. UU., se reportó una prevalencia del 8,9%.¹⁵ Los hombres mayores de 50 años tamizados para cáncer de próstata en el sur de Brasil tuvieron una tasa de prevalencia del 3,7%.¹⁶ Las tasas pueden ser más altas entre los hombres que presentan comorbilidades. El-Sakka (2006) informó una tasa de prevalencia del 7,9% entre los hombres que presentaban DE.¹⁷ Arafa (2007) informó una tasa del 20,3% entre los hombres diabéticos con DE.¹⁸ En conjunto, este grupo de estudios sugiere que históricamente las tasas de prevalencia se han subestimado. Las tasas más altas detectadas en estudios más recientes sugieren una mayor conciencia de la enfermedad y sus síntomas.

Fisiopatología. La EP es un trastorno inflamatorio adquirido de la túnica albugínea. Se cree que el trauma microvascular en el tronco del pene asociado con el colapso del pene en estado erecto o semi-erecto secundario a la actividad sexual es el evento desencadenante más común; sin embargo, muchos pacientes no recuerdan un incidente que haya precedido al inicio de los síntomas. Sin embargo, se plantea la hipótesis de que los traumas menores repetidos en el pene inician una cascada que implica una importante deposición de proteínas extravasculares, atrapamiento de fibrina, reclutamiento de macrófagos, sobreexpresión de citocinas y liberación de elastasa que provocan cambios en el colágeno de la túnica de tipo 1 a tipo 3 predominante.^{19 -22} Además, el trauma se asocia con cambios en el contenido de elastina de la túnica con la subsecuente inelasticidad de la túnica que conduce a cicatrices.^{20, 22} La degradación natural de la fibrina puede verse alterada secundariamente a proteínas, tales como la transformación del

factor de crecimiento B1 y el activador inhibidor plasminógeno tipo 1, que da como resultado una cicatrización aberrante de la túnica.^{19,23,24}

Historia Natural. La EP se caracteriza por síntomas de evolución variable, algunos de los cuales pueden mejorar o resolverse sin tratamiento en algunos pacientes. Mulhall (2006) informó sobre 246 hombres con diagnóstico reciente de EP que no recibieron tratamiento médico y fueron seguidos durante al menos 12 meses.⁷ En el seguimiento, todos los pacientes que habían reportado dolor al inicio del estudio indicaron una mejoría del dolor y la mayoría (89%) reportó resolución completa del dolor. Entre los hombres con curvatura, el 12% tuvieron mejoría, 40% permanecieron estables y 48% tuvieron curvatura empeorada. Berookhim (2014) reportó sobre 176 hombres con curvatura de un solo plano que optaron por no recibir tratamiento y fueron seguidos durante al menos 12 meses.⁵ El 67% no experimentó cambios en la curvatura, el 12% mejoró (cambio promedio de 27 grados) y el 21% empeoró (cambio promedio de 22 grados). Los hombres que no experimentaron cambios tenían más probabilidades de ser mayores y de haber tenido síntomas durante más meses. Los hombres que experimentaron una mejoría tenían más probabilidades de ser más jóvenes y haber tenido síntomas durante menos de seis meses. Paulis y Cavallini (2013) siguieron a 82 pacientes que rechazaron el tratamiento de la EP durante aproximadamente 18 meses.²⁵ Entre los pacientes con dolor, el 26% se les desapareció el dolor, 37% tuvieron mejoría del dolor, 13% empeoramiento del dolor y 26% dolor sin cambios. Entre los pacientes con curvatura, el 7% tuvo reducción (media de 5,8 grados), el 11% no tuvo cambios y el 82% tuvo una curvatura que empeoró (media 12,3 grados). El volumen de placa aumentó en casi todos los pacientes (96%), pero los aumentos fueron mayores entre los pacientes <45 años. Grasso (2007) siguió a 110 hombres anualmente durante cinco años (seguimiento medio de 6,4 años).⁶ Aproximadamente el 68% de los pacientes <50 años y el 31,5% de los pacientes > 50 años experimentaron un empeoramiento de la curvatura durante el seguimiento. Los predictores significativos del empeoramiento de la curvatura fueron la presencia de diabetes y, a diferencia de Berookhim (2014), la edad más joven. Sin embargo, los dos estudios difieren mucho en la duración del seguimiento (> 6 años en Grasso, 2007, en comparación con 12 meses en Berookhim, 2014). El dolor se resolvió en más pacientes mayores de 50 (69%) que en pacientes menores de 50 (20%). Estos datos sugieren que para muchos o la mayoría de los pacientes el dolor se resolverá con el tiempo sin intervención; Sin embargo, es mucho menos probable que mejore la curvatura (u otros tipos de deformidad) y puede requerir tratamiento si compromete la función sexual y / o es la fuente de angustia del paciente o la pareja (ver **Impacto en Funcionamiento Sicosocial y CdV**). Estos datos también destacan el desafío de interpretar estudios que no están diseñados para controlar el paso del tiempo.

Impacto en el Funcionamiento Sicosocial y Calidad de Vida. El panel reconoce plenamente que la EP puede tener un profundo impacto negativo en la calidad de vida de los hombres. Muchos hombres con EP experimentan angustia emocional, síntomas depresivos y dificultades en las relaciones.²⁶ Hasta un 81% de los hombres con EP indican "angustia emocional".²⁷ Pueden producirse secuelas psicológicas más severas; un estudio informó que el 48% de los hombres tenían síntomas depresivos clínicamente significativos (26% moderados, 21% severos) según la evaluación de la escala del Centro de Estudios Epidemiológicos de Depresión (CESD). Es importante señalar que estos síntomas depresivos se mantuvieron constantemente altos a lo largo del tiempo, lo que sugiere que la EP tiene un impacto psicológico duradero en estos hombres.²⁸ Además, el estrés de la EP a menudo se extiende a las relaciones de los hombres, y más de la mitad (54%) de los hombres reportan dificultades en las relaciones como resultado de la EP.²⁹ Los hombres expresan preocupaciones sobre la apariencia física de su pene e informan que la EP afecta negativamente su autoimagen masculina.³⁰ Los hombres con EP también indican una reducción en la satisfacción sexual. Reportan un aumento de la ansiedad en una situación sexual, una disminución de la confianza sexual y una preocupación por no satisfacer a su pareja.³⁰ Por último, los hombres con EP manifiestan una sensación de aislamiento, ya que les resulta difícil comunicarse con sus profesionales de la salud o parejas sobre la EP.³⁰ Con estas cuestiones en mente, el Panel enfatiza la importancia de evaluar la angustia en el paciente con EP antes de que comience el tratamiento y durante el curso del tratamiento.

SECCIÓN 4: PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Síntomas. La EP es un trastorno sintomático caracterizado por una deposición excesiva y desorganizada de colágeno que da como resultado la formación de una placa dentro de la túnica albugínea del pene. La placa puede restringir el alargamiento de la túnica en el lado afectado durante la erección, lo que puede conducir a la curvatura del pene, deformidad del pene, molestias en el pene, dolor en el pene y / o disfunción eréctil. Los cambios en la apariencia y función del pene pueden estar asociados con consecuencias emocionales y psicosociales, como molestias, depresión y dificultades en las relaciones.

Hay varios escenarios potenciales de presentación del paciente que se ven en la práctica clínica; algunos escenarios son más comunes que otros. Una presentación más común es el hombre de alrededor de 50 años que se presenta con un inicio reciente de la curvatura del pene acompañada de dolor de pene leve a moderado. El paciente generalmente no recuerda un evento sexual o no sexual específico (p. Ej., Una lesión) que precedió al inicio de los síntomas. La mayoría de las veces, la erección del pene todavía es lo suficientemente firme para tener relaciones sexuales. Sin embargo, la curvatura o el dolor del pene pueden impedir el coito o

dificultar el coito para el paciente y / o su pareja. El paciente y el clínico generalmente no pueden palpar ninguna anomalía en el tronco del pene en el estado no erecto. La aparición reciente de la curvatura del pene y varios grados de dolor peneano, sin una anomalía palpable del pene, en el estado no erecto, pueden considerarse diagnósticos.

Las presentaciones menos comunes incluyen a hombres más jóvenes (es decir, de entre 20 y 30 años) que presentan síntomas de Peyronie. Este paciente puede recordar un evento sexual específico que precedió al inicio de la curvatura del pene. Este paciente tendrá diversos grados de dolor en el pene y puede tener una placa peneana palpable en estado no erecto. Otra presentación menos común será la de un paciente masculino de mediana edad con un grado más avanzado de curvatura del pene, por ejemplo, una curva dorsal y lateral con erección, o una hendidura en la parte media del tronco del pene con erección. Una placa peneana puede o no ser palpable en estado no erecto. Nuevamente, estas condiciones irán acompañadas de diversos grados de dolor peneano. Un paciente con EP también puede presentar disfunción eréctil como queja principal y puede tener EP no diagnosticada. Es posible que la placa y / o la curvatura de la EP sólo se manifiesten durante las pruebas farmacológicas o en el momento de la cirugía mientras se inserta una prótesis peneana.

Enfermedad Activa vs. Enfermedad Estable. Clínicamente es útil distinguir entre el paciente con enfermedad activa y el paciente con enfermedad estable porque el tipo de tratamiento depende de si los síntomas del paciente son dinámicos o estables.

Enfermedad activa. La enfermedad activa se caracteriza por síntomas dinámicos y cambiantes. El dolor o malestar peneano y / o glandular con o sin erección es el síntoma definitorio de la etapa activa. El inicio de los síntomas puede estar asociado a una historia de colapso peneano durante el coito. El paciente puede manifestar o no la presencia de induración del pene, una placa palpable asociada con una deformidad dolorosa del pene y una posible curvatura. Las placas y las deformidades del pene, incluida la curvatura (dorsal, lateral, ventral), acortamiento, hendidura, efecto de bisagra, estrechamiento o deformidad en forma de reloj de arena, pueden no estar completamente desarrolladas en esta etapa. Puede haber angustia en respuesta al dolor y a la deformidad progresiva. La función eréctil puede estar intacta o puede verse comprometida por dolor y / o deformidad en desarrollo.

Enfermedad estable. En el paciente con enfermedad estable, los síntomas han permanecido clínicamente inactivos o sin cambios durante al menos tres meses según el informe del paciente o la documentación del clínico. Puede haber dolor con o sin erección, pero es menos común. Enfermedad estable significa que la deformidad ya no es progresiva. La curvatura puede ser uniplanar o biplanar y puede no depender del tamaño y la magnitud de la placa. Las placas se

pueden palpar o documentar en una ecografía. La ubicación más común de la placa es en la cara dorsal del tronco medio del pene hacia el hilio peneano o en sentido retro coronal distal. El paciente típico se presenta con una deformidad peneana dorsal, dorsolateral o ventral. Rara vez pueden ocurrir deformidades rotacionales. Puede haber manifestaciones adicionales en la fase estable, incluida la dificultad para mantener la función eréctil y la incapacidad para mantener el coito. La función eréctil puede verse comprometida por dolor y / o deformidad o puede verse reducida debido a síntomas de disfunción eréctil no relacionados con deformidad o dolor. Se reporta que la disfunción eréctil puede estar presente en hasta un 33% de los pacientes con EP con más del 50% de los pacientes reportando que la disfunción eréctil es anterior al inicio de los síntomas de la EP. La angustia está generalmente presente, y el grado de angustia dependerá de la percepción que tenga el paciente sobre la gravedad de sus síntomas.

Diferenciación. El diagnóstico diferencial es limitado. En el paciente joven, la presencia de curvatura peneana ventral de por vida, ausencia de dolor peneano, ausencia de placa peneana y diversos grados de capacidad para mantener relaciones sexuales sugieren un diagnóstico de curvatura peneana congénita; esta presentación no debe confundirse con la EP. Una vena dorsal peneana trombosada o desgarrada puede ocasionar inicio agudo de equimosis peneana, dolor e hinchazón en el pene. Una fractura peneana es un evento agudo caracterizado por un chasquido de la túnica durante el coito, acompañado de hinchazón y equimosis peneana. Es de observar que estas dos condiciones son muy agudas. Por lo general, los pacientes se presentan en horas o días, mientras que el paciente con EP se presenta en un marco de tiempo subagudo de semanas a meses. En raras ocasiones, un cáncer de pene primario o una lesión metastásica en el pene se pueden confundir con la enfermedad de Peyronie. Aún más raro es un sarcoma peneano primario, como un sarcoma epitelioides peneano o un leiomiomasarcoma, que se confunden con la EP.

SECCIÓN 5: DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico. Se identificó una literatura insuficiente para constituir una base de evidencia para el diagnóstico de la EP en la práctica clínica. Por esta razón, la sección titulada *Diagnóstico* se basa en el Principio Clínico o la Opinión de Expertos con consenso logrado mediante una técnica Delphi modificada cuando surgieron diferencias de opinión. Esta sección está destinada a proporcionar a los clínicos y los pacientes un marco para determinar si un diagnóstico de EP es apropiado; no pretende reemplazar el juicio y la experiencia del clínico individual frente a un paciente en particular.

Declaración de la Guía No.1:

El clínico debe involucrarse en un proceso de diagnóstico para documentar los signos y síntomas que caracterizan la enfermedad de Peyronie. Los requisitos mínimos para este examen son una historia cuidadosa (para evaluar la deformidad peneana, la interferencia con el coito, el dolor peneano y / o la angustia) y un examen físico de los genitales (para evaluar las anomalías palpables del pene). (*Principio Clínico*)

Discusión. Historia. El clínico debe recabar meticulosamente el historial de síntomas peneanos del paciente, incluido el inicio, los factores desencadenantes, la duración, los cambios en el tiempo, los tratamientos previos utilizados y otras condiciones ej., DE) que pueden afectar las opciones de tratamiento. Es fundamental obtener detalles precisos sobre la naturaleza de cualquier deformidad, tal como curvatura, placa (s) palpable, deformidad en reloj de arena, deformidad de efecto de bisagra, contractura, acortamiento u otros cambios. También debe anotarse la ubicación de las placas palpables (si las hay). Además, se le debe preguntar al paciente sobre el dolor peneano pasado y actual. Debe aclararse si el dolor siempre está presente o solo ocurre con la erección. Deben obtenerse terapias previas para la condición y los resultados. El clínico también puede preguntar sobre antecedentes familiares de EP, así como antecedentes de afecciones relacionadas, como la enfermedad de Dupuytren.

La valoración de la función sexual es de particular importancia. Se deben valorar la sensación del pene, la función eyaculatoria, la función eréctil (incluidas las comorbilidades relevantes), la dificultad / dolor con la penetración peneana, y las preocupaciones con respecto a la longitud y circunferencia del pene. En los pacientes que reportan incapacidad o dificultad para la penetración, debe aclararse si el problema se debe a una deformidad peneana, a la falta de rigidez del pene o a ambos problemas. Se debe evaluar la comodidad y satisfacción del paciente y de su pareja con el coito. Finalmente, se debe evaluar el nivel de angustia del paciente / pareja, relacionado con la condición, ya que esto determinará el alcance de la terapia indicada. Para los pacientes y / o parejas con angustia significativa, se debe considerar la remisión a un profesional de salud mental con experticia en sexualidad.

Examen físico de los genitales. Se debe realizar un examen cuidadoso de los genitales que incluya estiramiento y palpación del pene flácido (para una discusión sobre el pene erecto, ver discusión en la Declaración de Guía 2) y documentación del estado de la circuncisión y cualquier anomalía (ej., hipospadias). El objetivo del examen es proporcionar valores basales de referencia que documenten la presencia de deformidad, el punto de máxima curvatura, la presencia / ubicación / tamaño de placa (s) peneana, longitud del pene y áreas sensibles. Se recomienda la medición de la longitud del pene estirado (SPE) desde la unión de la piel

penopública hasta el surco coronal o la punta para establecer la longitud basal del pene antes de cualquier intervención.

Declaración de la Guía No.2:

Los clínicos deben realizar una prueba de inyección intracavernosa (IIC) en el consultorio con o sin ecografía Doppler dúplex antes de la intervención invasiva. (Opinión de Expertos)

Discusión. Una historia clínica cuidadosa, un examen físico de los genitales y la documentación de la presencia o ausencia de deformidad, placa, dolor y / o angustia pueden ser suficientes para un diagnóstico de la EP. Sin embargo, antes del inicio de cualquier tratamiento invasivo (ej., tratamientos invasivos, tratamientos intralesionales, colocación de prótesis peneana o cirugía), se recomienda una prueba de IIC. La prueba IIC permite evaluar la deformidad peneana, la (s) placa (s) y el dolor en estado erecto. Se puede determinar el punto de máxima curvatura, se pueden obtener medidas de longitud y circunferencia del pene erecto y se puede evaluar la función eréctil. Cuando se combina la prueba IIC con ecografía dúplex, se pueden realizar mediciones adicionales del tamaño y / o la densidad de la placa, se pueden diferenciar las placas calcificadas y no calcificadas y se puede obtener información sobre la integridad vascular del pene.

La fotografía casera del pene erecto con el uso de un transportador o el uso de goniometría durante una erección en el consultorio puede ser suficiente para documentar la deformidad del pene por EP en algunos casos. En el paciente con deformidad compleja (ej., deformidad en forma de reloj de arena o curvatura bidireccional) y / o que reporta DE, la confirmación de estas afecciones con IIC es fundamental para desarrollar un plan de tratamiento eficaz. La IIC también es esencial antes de cualquier intervención invasiva. En pacientes que reportan cambios en la sensación del pene, la biotesiometría puede ser útil para establecer los valores 'basales de la sensación antes de cualquier intervención invasiva.

Declaración de la Guía No.3:

Los clínicos deben evaluar y tratar a un hombre con enfermedad de Peyronie solamente cuando tiene la experiencia y las herramientas diagnósticas para evaluar, aconsejar, y para tratar la condición apropiadamente. (Opinión de Expertos)

Discusión. Es la opinión de los expertos del panel que el paciente con EP es mejor manejado por un clínico que tenga la capacitación, la experiencia y los recursos para realizar una evaluación diagnóstica completa, interpretar la evaluación de manera adecuada y asesorar adecuadamente al paciente sobre las diversas opciones de tratamiento.

SECCIÓN 6: TRATAMIENTO

Temas para considerar. Es importante reconocer que la EP es un complejo de síntomas que puede comprometer la función sexual y la calidad de vida, pero no parece afectar la supervivencia. Dado este contexto al buscar un plan de tratamiento, el clínico debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial para el paciente de un tratamiento en particular contra el riesgo de eventos adversos de ese tratamiento, la severidad de los eventos adversos y la reversibilidad de los eventos adversos. Para algunos pacientes, el asesoramiento cuidadoso acerca de la naturaleza de la EP y el curso típico de la enfermedad pueden ser suficientes para aliviar las preocupaciones, y un paciente puede optar por no continuar con el tratamiento. Después de la educación del paciente sobre la función normal del pene, los riesgos y beneficios de las diversas alternativas de tratamiento, y el acuerdo sobre los objetivos realistas de tratamiento (si el paciente desea un tratamiento y está dispuesto a participar en el tratamiento), entonces se puede tomar una decisión compartida respecto al plan de tratamiento. Las declaraciones de la guía en esta sección están destinadas a proporcionar un marco para ayudar al clínico a asesorar a los pacientes y a desarrollar un plan de tratamiento individualizado que optimice la función sexual y la calidad de vida.

De acuerdo con el conocimiento del Panel, no existe una curvatura mínima acordada necesaria antes de la intervención. En estudios publicados sobre tipos de intervención (ej., oral, tópica, intralesional, quirúrgica) que reportaron una curvatura inicial promedio, el rango es de 10 a 90 grados y la mediana es de aproximadamente 48 grados. Por lo tanto, aproximadamente la mitad de los estudios evaluaron pacientes con curvatura media <48 grados, y muchos evaluaron pacientes con curvatura media <30 grados. La angustia por los síntomas, la apariencia y la función peneana son componentes importantes de la experiencia del paciente con la EP. El nivel de preocupación del paciente con respecto a sus síntomas y su disposición a someterse a varios tipos de tratamiento deben considerarse completamente en el proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento, además de las medidas objetivas de la curvatura y la función eréctil.

El Panel revisó la evidencia sobre todas las terapias para la EP, incluyendo las terapias orales, tópicas, intralesionales, mecánicas, combinadas y quirúrgicas. El Panel tenía tres propósitos principales al evaluar los tratamientos para la EP. El primer propósito era garantizar que no se ofrezcan a los pacientes tratamientos que claramente carecen de eficacia, particularmente porque el uso de esos tratamientos puede impedir el uso de otros tratamientos que podrían mejorar los síntomas y aliviar la angustia. El umbral para clasificar los tratamientos como carentes de eficacia fue relativamente bajo y se consideró cumplido cuando un solo estudio o

grupo de estudios produjo hallazgos generalmente negativos. El segundo propósito fue identificar los tratamientos que pueden tener eficacia con respecto a uno o más síntomas de la EP. El umbral para tratamientos eficaces fue alto debido a la necesidad de estudios que controlaran la evolución natural de la EP y los efectos placebo, involucrados en procedimientos de medición rigurosos, que tuvieran el poder estadístico adecuado y fueran replicados. La replicación en un diseño de alta calidad o los hallazgos convergentes de un grupo de estudios observacionales con suficiente poder se consideró esencial para tener la certeza suficiente en que los hallazgos se generalizarían. El tercer propósito fue identificar tratamientos que podrían ser prometedores, pero para los cuales actualmente existe evidencia insuficiente para respaldar incluso una Recomendación Condicional. En la opinión del Panel, los tratamientos en esta categoría, incluso si son prometedores, no son probados hasta que se disponga de una base de pruebas más amplia y / o más rigurosa. Los tratamientos que cayeron dentro de esta categoría se mencionan en una sección que sigue a las declaraciones de la guía llamada **Otros Tratamientos**.

Declaración de la Guía No.4:

Los clínicos deben discutir con los pacientes las opciones de tratamiento disponibles y los beneficios conocidos y los riesgos /cargas asociadas con cada tratamiento. (*Principio Clínico*)

Discusión. Como parte del asesoramiento inicial, los clínicos deben explicar lo que se conoce y lo que no se conoce acerca de la EP, su causa y su historia natural. Para optimizar la efectividad y la satisfacción del paciente con cualquier tratamiento para la EP, es fundamental que los pacientes tengan expectativas realistas con respecto a la magnitud probable de los efectos del tratamiento y la probabilidad y el tipo de eventos adversos. Con este contexto en mente, los clínicos deberían revisar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos / cargas de cada opción de tratamiento. Los niveles de síntomas basales de deformidad, dolor, placa y / o angustia, antecedentes del paciente y comorbilidades, y las prioridades del paciente y la pareja para los objetivos del tratamiento también determinarán las mejores opciones de tratamiento para un paciente en particular. Los clínicos deben ayudar a los pacientes a integrar las opciones de tratamiento disponibles con el estado de los síntomas del paciente, la salud física actual y los objetivos del tratamiento.

Declaración de la Guía No.5:

Los clínicos pueden ofrecer medicamentos antiinflamatorios no-esteroides orales al paciente que sufre de la enfermedad activa de Peyronie que está necesitando manejo del dolor. (*Opinión de Expertos*)

Discusión. Uno de los síntomas característicos de la EP activa es la presencia de dolor con o sin erección. El dolor puede resultar en una angustia significativa y puede comprometer la función sexual. El nivel de dolor del paciente se puede evaluar mediante una escala visual analógica (EVA). Los clínicos pueden ofrecer agentes antiinflamatorios no esteroideos orales para ayudar a manejar el dolor en la fase activa. El nivel de dolor debe reevaluarse periódicamente para medir la eficacia del tratamiento.

Declaración de la Guía No.6:

Los clínicos no deben ofrecer terapia oral con la vitamina E, Tamoxifeno, procarbazona, ácidos grasos omega-3, o una combinación de vitamina E con L-carnitina. [Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado B (vitamina E) /B (ácidos grasos omega-3) /B (Vitamina E + propionil-L-carnitina) /C(tamoxifeno)/C (procarbazona)]

Discusión. La Recomendación es Moderada para cada una de las terapias que se analizan a continuación. A juicio del Panel, el uso de terapias sin eficacia, incluso en ausencia de eventos adversos significativos, constituye un riesgo / carga moderada en términos de posponer o anticipar el uso de otros tratamientos eficaces, la incapacidad para aliviar la angustia del paciente, el tiempo gastado en tratamientos que no funcionan y los costos asociados con estos medicamentos o sustancias. Además, el Panel señala que las terapias orales no son apropiadas para pacientes con enfermedad estable.

Vitamina E. Siete estudios reportaron sobre los efectos de la vitamina E, ya sea sola o en combinación con otro tratamiento.^{31 - 37} Tres estudios fueron diseños aleatorizados, un estudio aleatorizado controlado (Safarinejad 2007), un diseño aleatorizado con grupos de comparación de interferón (Inal 2006) y un estudio cruzado (crossover) (Pryor y Farrell 1983). El estudio aleatorizado controlado reportó que los grupos de vitamina E y placebo tenían aumentos de curvatura y placa similares.³⁷ Un estudio observacional (Claro 2004) reportó una disminución mínima de la curvatura y la placa desde la línea base hasta el postratamiento, pero Inal (2006) reportó que la curvatura y la placa, en promedio, aumentaron. De los brazos de tratamiento que combinaron vitamina E con algún otro tratamiento, solo la ESWT (tratamiento con ondas de choque + vitamina E (Claro 2004) reportó una disminución significativa en la curvatura. Otros tratamientos combinados o grupos de comparación reportaron una pequeña disminución o un aumento. En el estudio aleatorizado controlado, porcentajes similares de pacientes reportaron mejoría o empeoramiento en los grupos de vitamina E y placebo con casi dos tercios de los pacientes con curvatura empeorada en ambos grupos.³⁷ Con respecto al dolor, los grupos de vitamina E y placebo mejoraron de manera similar. Pryor y Farrell (1983) indicaron que un mayor porcentaje del grupo de vitamina E mejoró en comparación con el

grupo de placebo; sin embargo, hay una confusión inherente en este diseño porque un diseño cruzado no puede controlar el paso del tiempo. Los grupos de comparación y tratamiento combinado en Inal (2006) tenían más pacientes sin dolor al final del tratamiento que el grupo de sólo vitamina E.

Estos estudios no proporcionan evidencia convincente de que la vitamina E reduzca la curvatura, la placa o el dolor. La fuerza del cuerpo de evidencia es de Grado B basado en un estudio aleatorizado controlado de alta calidad (Safarinejad 2007), un estudio cruzado (crossover) de calidad moderada que no controla el paso del tiempo (Pryor y Farrell 1983) y un diseño aleatorizado de calidad moderada sin un grupo de placebo (Inal 2006).

Tamoxifeno. Tres estudios examinaron los efectos del Tamoxifeno.^{38 -40} Un estudio fue un estudio aleatorizado controlado (Teloken 1999) y un estudio fue un diseño aleatorio con un grupo de comparación al que se le administró acetil-L-carnitina (Biagiotti y Cavallini 2001). En Teloken (1999), los grupos de tamoxifeno y placebo mostraron pequeñas disminuciones similares en la curvatura y porcentajes similares de pacientes reportaron una mejoría de la curvatura. En Biagiotti y Cavallini (2001) al grupo de comparación se le administró acetil-L-carnitina; el grupo de carnitina exhibió una disminución significativamente mayor de la curvatura (7,5 grados) en comparación con el grupo de tamoxifeno (disminución de medio grado, en promedio). En Biagiotti y Cavallini (2001), ambos grupos mostraron una disminución del volumen de placa, pero la disminución fue mayor en el grupo de acetil-L-carnitina. En Teloken (1999), el grupo de tamoxifeno exhibió un mayor volumen de placa mientras que el grupo de placebo permaneció relativamente estable. En Teloken (1999), las tasas de alivio del dolor fueron estadísticamente similares entre los pacientes tratados con tamoxifeno y con placebo. En Biagiotti y Cavallini (2001), el grupo de acetil-L-carnitina tuvo una mayor tasa de mejoría del dolor (92%) en comparación con el grupo de tamoxifeno (50%). Ralph (1992) reportó que el 80% de los pacientes mejoraron el dolor; esta proporción es comparable con la del grupo placebo en Teloken (1999).

Con base en estos estudios, el tamoxifeno no parece mejorar el dolor, la curvatura o la placa. La solidez del cuerpo de evidencia es de Grado C basado en un estudio aleatorizado controlado con un alto riesgo de sesgo, un diseño aleatorio sin un grupo de placebo y un estudio observacional. El tamaño total de la muestra a la que se le administró tamoxifeno fue <100 pacientes.

Procarbazina. Tres estudios observacionales examinaron los efectos de la procarbazina.^{35,41,42} La procarbazina no parece mejorar la curvatura o reducir la placa de manera confiable. Los eventos adversos fueron comunes e incluyeron alteraciones gástricas, náuseas, ansiedad y

dolor de cabeza. La fuerza del cuerpo de evidencia es Grado C dados los diseños observacionales.

Ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3 se evaluaron en un estudio aleatorizado controlado.⁴³ Las respuestas del grupo de tratamiento activo y del grupo de placebo fueron estadísticamente indistinguibles con respecto a las medidas de curvatura, placa y dolor. Fuerza del cuerpo de evidencia Grado B basado en un estudio aleatorizado controlado de alta calidad.

Vitamina E + propionil-L-carnitina. Un estudio aleatorizado controlado evaluó los efectos de la vitamina E sola, la L-carnitina sola y la vitamina E + L-carnitina en comparación con placebo (Safarinejad 2007). Las respuestas de los cuatro grupos fueron estadísticamente similares en términos de curvatura, placa y dolor, lo que sugiriendo que ninguna de estas sustancias mejora de manera confiable los síntomas en comparación con el placebo. Fuerza del cuerpo de evidencia Grado B basado en un estudio aleatorizado controlado de alta calidad.

Declaración de la Guía No.7:

Los clínicos no deberían ofrecer terapia electromotora con verapamilo. (Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)

Discusión. Un estudio aleatorizado controlado (Greenfield 2007)⁴⁴ y un estudio observacional (Pirozzi-Farina 1997)⁴⁵ evaluaron el verapamilo administrado mediante la administración electromotora de fármacos (EMDA). En el estudio aleatorizado controlado, el verapamilo electromotor (administrado en el hogar) proporcionó un beneficio mínimo en comparación con el placebo con los dos grupos estadísticamente indistinguibles con respecto a la disminución de la curvatura y el porcentaje de pacientes que mejoraron. Pirozzi-Farina (1997) informó que algunos pacientes experimentaron una mejoría de la curvatura y que la mayoría de los pacientes con dolor informaron una mejoría; sin embargo, este diseño carece de controles para la historia natural de la EP o los efectos del placebo y estos hallazgos tienen una utilidad limitada. En general, el Panel interpretó estos datos para indicar que no hay evidencia convincente de que el verapamilo administrado electromotoramente sea un tratamiento efectivo para la EP. La Recomendación es Moderada dada la carga sustancial asociada con la administración de este tratamiento en ausencia de un cuerpo de evidencia convincente demostrando eficacia. El cuerpo de evidencia es Grado C basado en una cantidad pequeña de estudios aleatorizados controlados de alta calidad (menos de 25 pacientes expuestos a verapamilo) y un estudio observacional.

Declaración de la Guía No.8:

Los clínicos pueden administrar colagenasa clostridium histolyticum intralesional en combinación con modelado por el clínico y por el paciente para la reducción de la curvatura peneana en pacientes con enfermedad de Peyronie estable, curvatura peneana >30° y <90°, y función eréctil intacta (con o sin el uso de medicamentos). (Recomendación moderada; Fuerza de Evidencia Grado B)

Discusión. El Panel enfatiza que el uso de colagenasa intralesional + modelado clínico/paciente es apropiado solo en el paciente con enfermedad estable con curvatura > 30 grados y < 90 grados que tiene la función eréctil intacta con o sin el uso de medicamentos. Además, el Panel observa que, hasta la fecha, los ensayos clínicos no han evaluado el uso de la colagenasa en pacientes con deformidad en forma de reloj de arena, curvatura ventral, placa calcificada o placa proximal a la base del pene; los desenlaces para estos subgrupos de pacientes son desconocidos. Más aun, el Panel observa que la colagenasa intralesional es una terapia para la curvatura; no trata el dolor ni la de la disfunción eréctil. La mejor evidencia para el uso de la colagenasa intralesional en combinación con modelado para tratar la curvatura la brindan cuatro ensayos aleatorizados controlados.⁴⁶⁻⁴⁸ Un estudio abierto brinda evidencia adicional.⁴⁹ El ensayo aleatorizado controlado más antiguo (Gelbard 1993) evaluó inyecciones individuales de varias dosis y siguió a los pacientes durante tres meses después del tratamiento. Gelbard (2012) se centró en hasta 6 inyecciones de 10,000 U durante 18 semanas, evaluó la importancia del modelado realizado por el clínico y siguió a los pacientes durante 4,5 meses después del final del tratamiento. Los dos ensayos de Gelbard (2013), conocidos como ensayos IMPRESS I e IMPRESS II, se centraron en hasta 8 inyecciones de 10.000 U durante 24 semanas y siguieron a los pacientes durante 7,5 meses adicionales después del tratamiento durante un seguimiento total de un año. En estos dos ensayos, el modelado fue realizado por el clínico después de cada ciclo de tratamiento y se indicó a los pacientes que realizaran el modelado en casa tres veces al día entre los ciclos de tratamiento y que intentaran enderezar el pene sin dolor durante la erección. En estos dos estudios, todos los pacientes experimentaron el modelado (ej., no hubo grupos de solo placebo / simulación). El IMPRESS I y el IMPRESS II son los ensayos definitivos que establecieron el protocolo actual de modelado de colagenasa intralesional más el modelado aprobado por la FDA.

Los pacientes tratados en el ensayo de 2012 tuvieron una duración media de los síntomas de EP de 25 a 36 meses en 4 grupos de tratamiento (solo colagenasa – n=57; colagenasa + modelado por clínico – n=54; placebo + modelado por clínico – n=20; placebo solo – n=16); la curvatura basal media tuvo un rango de 48,9 grados a 54,7 grados. Los criterios de exclusión incluyeron

dolor severo con palpación penénea por parte del clínico, disfunción eréctil que no respondía a los inhibidores de la PDE5, y falta de respuesta eréctil completa a la prostaglandina E1 durante la medición de la curvatura. a las 36 semanas de seguimiento se reportaron reducciones en la curvatura de 27,1% en el grupo de solo colagenasa, 32,4% en colagenasa + grupo de modelado por el clínico, y 27,9% en el grupo del placebo solo. La curvatura en el grupo de placebo + modelado por el clínico aumentó en 2,5%. La magnitud promedio de la reducción de la curvatura fue de 14,7 grados en el grupo de solo colagenasa, 17,7 grados en colagenasa + grupo de modelado por clínico, y 13,7 grados en el grupo de solo placebo. El grupo de placebo + modelado por clínico tuvo un aumento promedio de la curvatura de 1,3 grados. Los autores señalan que los hallazgos para el grupo solo placebo fueron influenciados fuertemente por un subconjunto de pacientes que experimentaron reducciones grandes de la curvatura durante el estudio. Sólo los pacientes en el grupo de colagenasa + modelado por clínico reportaron reducciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de incomodidad del Cuestionario de la Enfermedad de Peyronie (PDQ).

Los pacientes en los ensayos IMPRESS I y II tuvieron duraciones medias de los síntomas de EP de 57,6 y 40,8 meses en los grupos de placebo + modelado por clínico/paciente (Ns finales de 104 y 107) y de 46,8 y 50,4 meses en los grupos de colagenasa + modelado por clínico/paciente (Ns finales de 199 y 202). La curvatura media de la línea de fondo era 49,0 y 49,6 grados en el placebo + grupos de modelado del clínico/del paciente y 48,8 y 51,3 grados en la colagenasa + grupos de modelado del clínico/paciente. Se requería que los pacientes tuvieran enfermedad estable. Los criterios de exclusión fueron más extensos que en el ensayo de 2012 e incluyeron curvatura <30 grados o >90 grados, deformidad aislada en forma de reloj de arena sin curvatura, placa calcificada, placa que ocasione curvatura proximal a la base del pene, disfunción eréctil que no responda a los inhibidores de la PDE5 y falta de respuesta eréctil completa a la prostaglandina E1 o Trimix durante la medición de la curvatura. Al año de seguimiento, en los grupos de colagenasa, la curvatura se redujo un promedio de 17 grados (media general de 34%; reducción media de 17,8 grados en IMPRESS I y media de 16,2 grados en IMPRESS II); en los grupos placebo + modelado, la curvatura se redujo en promedio 9,3 grados (media 18,2%; media de 10 grados en IMPRESS I y media de 8,5 grados en IMPRESS II). Las puntuaciones de molestia del PDQ se redujeron significativamente en los grupos de colagenasa + modelado, pero no en los grupos de placebo + modelado. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes no completó el PDQ en uno o ambos puntos de medición y el PDQ no se ha completamente validado psicométricamente. Estos temas crean incertidumbre con respecto al significado de los hallazgos del PDQ. Las puntuaciones de satisfacción general del IIEF mejoraron significativamente (de la media de 5,6 a 6,6) entre los pacientes que recibieron colagenasa, pero no entre los pacientes que recibieron placebo (de la

media de 5,6 a 6,0; análisis combinado de pacientes de ambos ensayos; diferencias no estadísticamente significativas cuando los ensayos se analizaron por separado). El estudio de etiqueta abierta (Levine 2015) utilizó esencialmente los mismos criterios de inclusión/exclusión y protocolo de inyección; incluyó pacientes que recibieron placebo en los ensayos IMPRESS (n = 23) y pacientes que participaron en un estudio de farmacocinética (n = 20), pero la mayoría de los pacientes estaban recién inscritos (n = 305). Aproximadamente a una tercera parte de los pacientes les faltaban datos PDQ, lo que limitaba el análisis de 238 pacientes. En la semana 36, la reducción de la curvatura fue similar a la magnitud reportada en los brazos de tratamiento activo de los ensayos aleatorizados controlados (promedio de 18,3 grados); Las puntuaciones de molestia del PDQ se redujeron significativamente. Las puntuaciones de satisfacción general del IIEF mejoraron (no significativamente) en 1,1 puntos.

El Panel observa que, con base en los criterios de inclusión y exclusión para los ensayos IMPRESS, el uso de colagenasa sólo ha sido evaluado en pacientes con enfermedad estable con curvatura > 30 grados y < 90 grados, sin deformidad aislada en forma de reloj de arena o placa calcificada o placa localizada proximal a la base del pene, y con función eréctil intacta (con o sin uso de PDE5). Adicionalmente, el Panel hace énfasis en que la colagenasa intralesional es una terapia para la curvatura; no trata el dolor ni la de la DE. La colagenasa intralesional no es apropiada en pacientes que cumplen con los criterios de inclusión de curvatura y placa, pero cuyas preocupaciones principales son el dolor y/o la DE. Además, los pacientes deben ser aconsejados a fondo con respecto a la reducción media esperada de la curvatura de 17 grados. Los clínicos deben tener presente que la diferencia promedio entre los grupos de la colagenasa y del placebo, aunque estadísticamente significativa, fue de solo 7,7 grados y que los puntajes totales de satisfacción de la IIEF mejoraron por un punto. La magnitud del efecto del tratamiento más allá del placebo, por lo tanto, es modesta; este efecto modesto debería considerarse cuidadosamente en el contexto de posibles eventos adversos, algunos de los cuales pueden ser serios (ver la declaración de la guía a continuación). El Panel también observa que el suministro de colagenasa está supeditado a completar un procedimiento de certificación proporcionado por el fabricante.

La fuerza del cuerpo de evidencia es Grado B. El ensayo de Gelbard (2012) y los ensayos IMPRESS I y II (Gelbard 2013) son de alta calidad, pero en ausencia de replicación por otro grupo de investigadores, sigue habiendo cierta incertidumbre con respecto a si los hallazgos se podrán generalizar confiablemente entre diferentes médicos, entornos y pacientes. Además, sigue siendo desconocido si las mejoras en la curvatura se mantienen a largo plazo, ya que los ensayos más largos terminaron al año del seguimiento. La Recomendación es moderada dado el

tamaño modesto de la reducción de la curvatura en el contexto de un bajo riesgo de eventos adversos graves.

Declaración de la Guía No.9:

Los clínicos deberían aconsejar a los pacientes con enfermedad de Peyronie antes de comenzar tratamiento con colagenasa intralesional con respecto a la ocurrencia potencial de eventos adversos, incluyendo equimosis peneana, inflamación, dolor, y ruptura corporal. (Principio Clínico)

Discusión. Es crítico que los pacientes tengan expectativas realistas con respecto a la posibilidad de que ocurran eventos adversos con el uso de la colagenasa intralesional. En los ensayos IMPRESS I y II, el 84,2% de los pacientes en los grupos de colagenasa y el 36,3% de los pacientes en los grupos de placebo experimentaron al menos un evento adverso después de hasta 4 ciclos de tratamiento (los autores señalan que estos eventos adversos fueron aquellos que ocurrieron en el 1% o más de los pacientes tratados con colagenasa y con una mayor incidencia que en el grupo placebo). Los eventos adversos más comunes en ambos grupos fueron equimosis peneana (grupo colagenasa: 80,0%; grupo placebo: 26,0%), hinchazón peneana (grupo colagenasa: 55,0%; grupo placebo: 3,2%) y dolor peneano (grupo colagenasa: 45,4%; grupo placebo: 9,3%). Los eventos adversos adicionales reportados en <5% de los pacientes tratados con colagenasa fueron ampolla de sangre, ampolla peneana, eritema, prurito general, erección dolorosa, disfunción eréctil, decoloración de la piel, dolor de procedimiento, vesículas en el sitio de la inyección, edema localizado, dispareunia, prurito en el sitio de la inyección, nódulo y dolor suprapúbico. La mayoría de los eventos adversos se consideraron leves o moderados por parte de los investigadores y se resolvieron sin intervención. Seis de 551 (1,1%) de los pacientes tratados con colagenasa experimentaron eventos adversos serios; éstos fueron ruptura corporal en tres pacientes y hematoma peneano en tres pacientes. Los tres casos de ruptura corporal ocurrieron durante el coito (un caso ocurrió en un paciente que tuvo relaciones durante el período de 14 días postratamiento que requería no tener relaciones sexuales); los tres fueron reparados quirúrgicamente. De los tres casos de hematoma, una se curó espontáneamente, uno fue tratado con aspiración, y uno fue tratado quirúrgicamente. El fabricante señala además que en 1,044 pacientes tratados con colagenasa (551 de los ensayos IMPRESS y el resto de los ensayos no publicados, no controlados), la ruptura corporal se produjo en cinco pacientes (0,5%) y en nueve pacientes (0,9%) se reportó una combinación de equimosis o de hematoma peneano, detumescencia peneana repentina, y/o de un sonido o de una sensación de "chasquido" en el pene. No queda claro si estos nueve pacientes tuvieron ruptura corporal. De los 1,044 pacientes, el hematoma

peneano severo se reportó en 39 (3,7%). En el estudio abierto, el 85,3% de los pacientes tuvieron eventos adversos relacionados con el tratamiento.⁴⁹ El evento adverso más común fue el hematoma peneano (en 50,7% de los pacientes), con dolor en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de la inyección, dolor peneano e hinchazón del pene reportados en aproximadamente el 25% de los pacientes. Tres pacientes experimentaron eventos adversos graves: dos hematomas peneanos severos y una ruptura corporal. Ambos casos de hematoma se resolvieron sin intervención; la ruptura corporal ocurrió durante actividad sexual y fue reparada quirúrgicamente. Se debe aconsejar cuidadosamente a los pacientes con respecto a la probabilidad de eventos adversos leves, moderados y graves, qué hacer en caso de que ocurra un evento adverso y cómo reconocer un evento adverso que requiera atención médica urgente.

Declaración de la Guía No.10:

Los clínicos pueden administrar interferón α -2b intralesional a pacientes con enfermedad de Peyronie. (Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)

Discusión. El interferón α -2b intralesional se evaluó en un ensayo aleatorizado controlado reportado en dos artículos,^{50, 51} un diseño aleatorizado sin un grupo placebo,³⁴ y en ocho estudios observacionales.^{52 - 59} El ensayo aleatorizado controlado multicéntrico requirió que los pacientes tuvieran síntomas de EP durante >12 meses, con curvatura de al menos 30 grados; los pacientes con placas calcificadas fueron excluidos. A los pacientes se les administraron 5 MU interferón α -2b (n final = 50) cada 2 semanas durante 12 semanas (total de 6 inyecciones) en comparación con placebo (n final = 53).^{50,51} La curvatura, el tamaño de la placa, el dolor del pene, la función eréctil (con el IIEF) y la hemodinamia peneana se midieron en la línea base y al finalizar el estudio. Se documentaron mejorías estadísticamente significativas en todos los desenlaces, excepto en los puntajes de la IIEF (ambos grupos mejoraron de manera similar). La reducción media de la curvatura fue de 13,5 grados en el grupo de interferón comparado con 4,5 grados en el grupo de placebo. La reducción promedio en el tamaño de la placa fue de 2,6 cm² en el grupo de interferón, comparado con 0,9 cm² en el grupo placebo. El dolor de pene se resolvió en 21 de 31 (67,7%) pacientes en el grupo de interferón que informaron dolor al inicio del estudio, pero solo en 9 de 32 (28,1%) de los pacientes del grupo de placebo que ingresaron al estudio con dolor. La ecografía Doppler dúplex de pene (PDDU) reveló mejoras significativas en la velocidad sistólica máxima (PSV) y el índice de resistencia medio en el grupo de interferón, pero no en el grupo de placebo. La proporción de hombres con estado vascular normal aumentó significativamente en el grupo de interferón (del 31,5% al 57,8%) pero se mantuvo igual en el grupo de placebo (25% en ambos puntos de medición).

Un diseño aleatorizado adicional comparó vitamina E 400 UI dos veces al día durante 24 semanas, interferón 5MU semanalmente durante 12 semanas e interferón 5MU semanalmente (durante 12 semanas), vitamina E 400 UI dos veces al día (durante 24 semanas).³⁴ En contraste con el ensayo aleatorizado controlado, controlado con placebo, este estudio no documentó una mejora estadísticamente significativa en ningún parámetro medido, incluida la curvatura, el tamaño de la placa o el dolor. Sin embargo, existen diferencias importantes en la población de pacientes evaluada. En este estudio, los pacientes tenían una EP en estadio temprano de <6 meses de duración en contraste con los pacientes del ensayo aleatorizado controlado que tenían una duración promedio de los síntomas de 20 meses y pueden haber tenido más probabilidades de tener enfermedad estable. Aunque no pareció haber efectos sobre la curvatura o el tamaño de la placa, el dolor se resolvió en más pacientes a los que se les administró interferón solo (71%) o interferón + vitamina E (83,3%) en comparación con vitamina E sola (50%). Estas diferencias no fueron significativas dado el pequeño tamaño de muestra de 10 por grupo. El Panel interpretó estos hallazgos para indicar que el interferón intralesional puede ser más apropiado para el paciente con enfermedad estable.

Los criterios de inclusión de pacientes y los esquemas de dosificación variaron considerablemente entre los ocho estudios observacionales. La mayoría de los estudios reportaron disminuciones de la curvatura (Astorga 2000 - media 14,2 grados; Trost 2013 - media 9 grados) y / o tasas de mejoría de la curvatura > 60%.⁵³⁻⁵⁹ Se informaron hallazgos similares para la disminución del tamaño de la placa y/o tasas de mejoría del tamaño de la placa. Todos los estudios observacionales informaron un gran porcentaje de pacientes con mejoría del dolor después del tratamiento, que van del 80% al 100%. Judge y Wisniewski (1997) incluyeron un grupo placebo / simulado al que los pacientes no parecían haber sido aleatorizados; ningún paciente de este grupo presentó mejoría de la curvatura, reducción de la placa o mejoría del dolor. El Panel observa que las conclusiones generales de este grupo de estudios con respecto a los efectos del interferón intralesional sobre la curvatura y la placa son consistentes con el ensayo aleatorizado controlado y los hallazgos con respecto al dolor son consistentes con Inal (2006).

El Panel observa que, según los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos aleatorizados controlados, el uso de interferón intralesional es apropiado en el paciente con enfermedad estable con curvatura > 30 grados y sin placa calcificada. Además, el Panel señala que el interferón intralesional parece ser eficaz para curvatura, tamaño de la placa, dolor y algunos desenlaces vasculares. Los pacientes deben ser aconsejados a fondo con respecto a la reducción media esperada de la curvatura de 13,5 grados. Los clínicos deben tener presente que la diferencia promedio entre los grupos de la interferón y placebo, aunque

estadísticamente significativa, fue de solo 9 grados. La magnitud del efecto del tratamiento más allá del placebo, por lo tanto, es modesta, pero parece ocurrir en el contexto de mejoras en otros desenlaces de la EP (es decir, tamaño de la placa, dolor, desenlaces vasculares).

La fuerza del cuerpo de evidencia es de Grado C basado en un ensayo aleatorizado controlado de calidad moderada y otro diseño aleatorizado con hallazgos algo divergentes. La Recomendación es moderada dado el modesto tamaño de los efectos del tratamiento en el contexto de frecuentes eventos adversos menores (ver Declaración de la Guía No.9).

Declaración de la Guía No.11:

Los clínicos deben aconsejar a los pacientes con enfermedad de Peyronie antes de comenzar tratamiento con interferón α -2b intralesional sobre eventos adversos potenciales, incluyendo sinusitis, síntomas similares a la gripe, e inflamación peneana menor. (*Principio Clínico*)

Discusión. Se debe aconsejar a los pacientes que entre el 40 y el 100% de los pacientes que recibieron interferón intralesional reportaron sinusitis; síntomas similares a los de la gripe de fiebre, escalofríos y artralgia; e hinchazón leve del pene con equimosis. Estos síntomas se trataron eficazmente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de venta libre y no duraron más de 48 horas. Además, el Panel señala que el uso de hidratación oral es útil para mitigar estos síntomas transitorios.

Declaración de la Guía No.12:

Los clínicos pueden ofrecer Verapamilo intralesional para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Peyronie. (*Recomendación Condicional; Fuerza de Evidencia Grado C*)

Discusión. El Panel observa que las pruebas para el uso de verapamilo intralesional son débiles; los clínicos deben considerar cuidadosamente si el uso de este tratamiento es adecuado dada la incertidumbre sustancial con respecto a su eficacia y la disponibilidad de otros tratamientos que son claramente más efectivos. El verapamilo intralesional se evaluó en nueve diseños aleatorizados, incluidos dos ensayos aleatorizados controlados y ocho estudios observacionales. Esta literatura es difícil de interpretar dados los variados criterios de inclusión de los pacientes, incluido el enfoque en pacientes en el estadio de enfermedad activa con síntomas dinámicos y en evolución; protocolos de tratamiento variados; y los hallazgos contradictorios reportados. Los dos ensayos aleatorizados controlados incluyeron pacientes con una duración de la enfermedad moderadamente prolongada: una media de 16 meses en Rehman (1998)⁶⁰ y una media de 21,3 meses en Shirazi (2009).⁶¹ En Rehman (1998), al inicio del estudio, los pacientes tenían una curvatura media de 37,7 grados en el grupo de verapamilo y una media de 33,6

grados en el grupo de placebo. En Shirazi (2009), las curvaturas fueron mayores, con una curvatura media de 49,7 grados en el grupo de verapamilo y de 45,6 grados en el grupo de placebo. Los esquemas de dosificación variaron considerablemente, con pacientes a los que se les administraron 10-27 mg de verapamilo intralesional semanalmente durante 6 meses en Rehman (1998) y 10 mg de verapamilo dos veces por semana durante 12 semanas en Shirazi (2009). Rehman (1998) reportó disminuciones significativas en la longitud, el ancho y el volumen de la placa en el grupo de verapamilo, pero no en el grupo de placebo con una tendencia ($p = 0,07$) a una reducción de la curvatura en el grupo de verapamilo, pero no en el grupo de placebo. Todos los pacientes que tenían dolor al inicio del estudio estaban libres de dolor al final del estudio. En contraste, Shirazi (2009) reportó que ambos grupos exhibieron disminuciones pequeñas en curvatura, disminuciones del área de placa y tasas de mejoría del dolor similares.

Los otros diseños aleatorizados compararon verapamilo 10 mg en diferentes volúmenes (4 ml, 10 ml, 20 ml),⁶² verapamilo intralesional solo en comparación con verapamilo intralesional más antioxidantes orales,⁶³ verapamilo administrado tanto por vía intralesional como por administración electromotora (EMDA) con o sin varios suplementos orales,⁶⁴ ,⁶⁵ verapamilo intralesional a pentoxifilina oral y los dos tratamientos combinados,⁶⁶ verapamilo 10 mg + dexametasona 4 mg por vía intralesional en comparación con EMDA,⁶⁷ mg por vía intralesional a la hipertermia.⁶⁸ Cavallini (2007) reportó que a medida que aumentaba el volumen de inyección, la curvatura y el área de la placa mostraban mayores disminuciones con las mayores reducciones en el grupo de 20 ml. Favilla (2014) reportó que los pacientes con verapamilo solo y verapamilo + antioxidantes orales mostraron mejorías similares en la curvatura y el volumen de la placa. El grupo que recibió antioxidantes reportó mayores mejorías en el IIEF-15 y sus subescalas. Tenga en cuenta que estos pacientes se encontraban en la fase aguda en la que los síntomas son dinámicos y el estudio no incluyó un grupo de control de historia natural o sin tratamiento. Paulis y Cavallini (2013) reportaron que el verapamilo administrado por vía intralesional y mediante administración electromotora (EMDA) con o sin una hierba y un suplemento antioxidante resultó en una mayor reducción de la curvatura y mejoría de la placa en el grupo suplementado; las tasas de mejoría del dolor fueron > 85% en ambos grupos. En Paulis (2013) a ambos grupos se les administró verapamilo intralesional por vía electromotora EMDA con un tratamiento tópico adicional (diclofenaco) y antioxidantes orales. Los grupos difirieron solo en términos de si recibieron vitamina E. El grupo que recibió vitamina E reportó mayores mejorías en la curvatura y la placa y tuvo una mayor tasa de mejoría del dolor (95%) en comparación con el grupo sin vitamina E (81%). En Paulis & Cavallini & Giorgio (2013), un estudio observacional, a un grupo se le administró verapamilo intralesional por vía electromotora EMDA con un tratamiento tópico adicional (diclofenaco) y antioxidantes orales,

incluyendo vitamina E, y un grupo no recibió tratamiento. Cuando concluyó el período de tratamiento de 18 meses, el grupo de tratamiento activo mostró reducciones del volumen de curvatura y placa y disminución del dolor; el grupo sin tratamiento experimentó un aumento de la curvatura y el volumen de la placa y una nueva aparición de dolor en pacientes que antes no tenían dolor. Alizadeh (2014) reportó que los pacientes que recibieron pentoxifilina oral, verapamilo intralesional o los dos tratamientos combinados mostraron mejorías similares en la curvatura y el volumen de la placa; el grupo combinado tuvo una reducción del dolor y una mejoría de la DE algo mayor que el grupo de pentoxifilina sola. Sin embargo, este estudio es difícil de evaluar completamente porque no se proporcionan datos que transmitan la magnitud, solo las proporciones de pacientes que mejoraron para cada desenlace. Mehrsai (2013) reportó que el verapamilo + dexametasona administrada por vía electromotora EMDA resultó en mayores reducciones de placa que las mismas sustancias administradas por vía intralesional. Por el contrario, Perugia (2005) reportó una reducción mínima de la curvatura en el grupo de verapamilo, pero una gran reducción de la curvatura en el grupo de hipertermia, reducciones similares del tamaño de la placa en ambos grupos y tasas de mejoría del dolor del 100% en ambos grupos. Debido a que este grupo de estudios no incluyó grupos de placebo, criterios de inclusión de pacientes variados, y la mayoría de los estudios evaluaron tratamientos combinados, la interpretación definitiva es difícil.

Un grupo adicional de siete estudios observacionales evaluó el verapamilo intralesional^{69 -73} y el verapamilo intralesional comparado con la terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT)^{74 , 75} La mayoría de los estudios reportaron que el verapamilo intralesional redujo la curvatura; los hallazgos con respecto a la placa fueron mixtos. Los cuatro estudios que reportaron sobre el dolor señalaron que la mayoría o todos los pacientes mejoraron o resolvieron el dolor.^{71,72,74,75} Sin embargo, la abrumadora debilidad de estos estudios es la imposibilidad de controlar los cambios a lo largo del tiempo en los síntomas de la EP independientemente del tratamiento o de los efectos del placebo. El dolor es particularmente susceptible a los efectos placebo; Los hallazgos con respecto al dolor de estos estudios son de validez desconocida.

El Panel interpretó estos datos para significar que los clínicos que consideren el uso de verapamilo intralesional como tratamiento para los síntomas de la EP deben considerar completamente la debilidad de la evidencia que demuestra su eficacia. En particular, los clínicos deben ser conscientes de que la falta de control de la historia natural de la EP en la mayoría de la literatura disponible crea una incertidumbre sustancial, particularmente dado el enfoque en pacientes en la fase aguda con síntomas que están en un estado dinámico. El Panel observa que el equilibrio general entre los beneficios y los riesgos / cargas del verapamilo intralesional, por

lo tanto, sigue sin estar claro dadas estas preocupaciones. La fuerza del cuerpo de evidencia es de Grado C basado en los hallazgos contradictorios de los dos ensayos aleatorizado controlados y los hallazgos adicionales, en gran parte no replicados, proporcionados por los otros estudios aleatorizados en ausencia de grupos de control adecuados.

Declaración de la Guía No.13:

Los clínicos deben aconsejar a los pacientes con enfermedad de Peyronie antes de comenzar tratamiento con verapamilo intralesional sobre posibles eventos adversos, incluyendo hematomas peneanos, mareos, náuseas y dolor en el sitio de la inyección. (Principio Clínico)

Discusión. De los 17 estudios que evaluaron el verapamilo intralesional, cuatro (incluyendo dos ensayos aleatorizados controlados) no mencionaron los eventos adversos.^{60,61,67,70} Seis estudios reportaron que no ocurrieron eventos adversos.^{25,63-65,74,75} El resto de los estudios reportaron un rango de eventos adversos menores, incluyendo hematoma peneano en 15% a 66% de los pacientes,^{62,69,71,73} mareos o náuseas en 2% a 10% de los pacientes,^{66,68,72} pérdida de la libido (10%),⁶⁸ debilidad (16,7%),⁶⁶ dolor transitorio en el sitio de la inyección (2%),⁷² y sudoración (23,3%).⁶⁶ Los pacientes deberían ser aconsejados con respecto a la posibilidad de estos eventos adversos.

Declaración de la Guía No.14:

Los clínicos no deben usar la terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) para la reducción de la curvatura del pene o el tamaño de la placa. (Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado B)

Discusión. Diecinueve estudios evaluaron los efectos de la terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT). Tres estudios fueron ensayos aleatorizados controlados,⁷⁶⁻⁷⁸ uno fue un diseño aleatorizado sin grupo placebo/simulación⁷⁹ y el resto de los estudios fueron diseños observacionales.⁸⁰⁻⁹⁴ En los ensayos aleatorizados, los criterios de inclusión de los pacientes variaron considerablemente de enfermedad estable durante >6 meses sin ningún tratamiento previo para EP,⁷⁶ a enfermedad estable durante al menos 3 meses con tratamiento oral previo no exitoso⁷⁷ a la enfermedad <12 meses con dolor y sin tratamiento previo para EP⁷⁸ a la enfermedad <12 meses con dolor y DE..⁷⁹ Las duraciones del tratamiento tuvieron un rango de 4 a 6 semanas con una sesión típicamente cada semana; el número de ondas de choque fue de 2000 a 3000 y los mJ por mm² en un rango de 0,25 a 0,29. Tres ensayos siguieron a los pacientes durante seis meses después de finalizado el tratamiento,^{76,78,79} Hatzichristodoulou (2013) siguió a los pacientes durante aproximadamente un mes después del tratamiento. Los tamaños de las muestras fueron de aproximadamente 50 por grupo en Hatzichristodoulou

(2013), Palmieri (2009) y Palmieri (2012). En Chitale (2010), los tamaños de muestra fueron más pequeños con n = 16 en el grupo de ondas de choque ESWT y n = 20 en el grupo placebo / simulado.

Ninguno de los diseños aleatorizados reportó un beneficio de la terapia de ondas de choque sobre la curvatura y la placa. Chitale (2010) no reportó efectos de la terapia de ondas de choque para mejorar la curvatura y que el tamaño de la placa se mantuvo sin cambios en ambos grupos. Hatzichristodoulou (2013) reportó que la curvatura se redujo de manera similar en los grupos de tratamiento activo y simulado, con porcentajes estadísticamente similares de pacientes que experimentaron mejoría y empeoramiento de la curvatura y la placa. Palmieri (2009) reportó pequeñas disminuciones no significativas en la curvatura y la placa para el grupo de terapia de ondas de choque y pequeños aumentos en la curvatura y la placa para el grupo placebo / simulado. Palmieri (2012), que comparó terapia de ondas de choque (ESWT) con ESWT + tadalafilo, reportó pequeñas disminuciones de curvatura y placa similares para ambos grupos. Los estudios observacionales reportaron hallazgos contradictorios, desde ningún cambio en la curvatura hasta grandes disminuciones de la curvatura y desde cero pacientes que experimentaron una reducción de la curvatura hasta > 75% de los pacientes que experimentaron reducciones de la curvatura. La mayoría de los estudios observacionales que abordaron los desenlaces de la placa, sin embargo, fueron consistentes con los hallazgos del ensayo aleatorizado y no reportaron ningún beneficio de la terapia de ondas de choque.

81,83,88,91,93

El Panel interpretó estos datos en el sentido de que la terapia de ondas de choque ESWT no mejora de manera confiable la curvatura o la placa en pacientes con EP; Por lo tanto, los clínicos no deben usar la terapia de ondas de choque con ese propósito. La fuerza del cuerpo de evidencia es Grado B de acuerdo con tres ensayos aleatorizados controlados (dos de alta calidad: Chitale 2010 y Palmieri 2009; y uno de calidad moderada: Hatzichristodoulou 2013) y otro diseño aleatorizado (Palmieri 2012).

Declaración de la Guía No.15:

Los clínicos pueden ofrecer terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) para mejorar el dolor peneano. ((Recomendación Condicional; Fuerza de Evidencia Grado B))

Discusión. Cuatro diseños aleatorizados, incluyendo tres ensayos aleatorizados controlados, abordaron los efectos de la terapia de ondas de choque extracorpóreas para disminuir el dolor. Hatzichristodoulou (2013) reportó que las puntuaciones medias de dolor en una escala analógica visual disminuyeron más entre los pacientes con terapia de ondas de choque (desde

el valor inicial de 4 hasta el valor postratamiento de 1,5) que entre los pacientes de placebo / simulado (desde el valor inicial de 4 hasta el postratamiento valor de 3). Además, 85% de los pacientes con terapia de ondas de choque con dolor reportaron disminuciones en comparación con el 48% del grupo placebo / simulado. Palmieri (2009) también reportó que las puntuaciones medias de dolor en una escala análoga visual disminuyeron más en el grupo terapia de ondas de choque (de 5,5 al inicio a 0,46 a las 24 semanas) que en el grupo placebo / simulado (de 5,2 al inicio a 2,7 durante el seguimiento). Palmieri (2012), que comparó terapia de ondas de choque con terapia de ondas de choque + tadalafilo, informó grandes disminuciones del dolor similares en ambos grupos (la terapia de ondas de choque sola - de 5,2 al inicio a 0,45 a las 24 semanas; terapia de ondas de choque + tadalafilo - de 4,9 al inicio a 0,43 a las 24 semanas). En Chitale (2010) ambos grupos tuvieron disminuciones similares del nivel de dolor en una escala análoga visual, pero los niveles de dolor iniciales fueron bajos (terapia de ondas de choque extracorpóreas - línea de base 1.5, postratamiento 0.5; Placebo / simulado - línea de base 1.2, postratamiento 0.4), limitando el rango de respuestas.

Todos menos uno de los estudios observacionales que midieron el dolor informaron disminuciones en una EVA, grandes porcentajes de pacientes que informaron una mejoría y / o un mayor porcentaje de pacientes que informaron un estado libre de dolor al final del estudio.^{80,82-89,91-93} La excepción fue Poulakis (2006), que informó que los pacientes con terapia de ondas de choque experimentaron una disminución del dolor (desde el valor inicial de 6.0 en la VAS hasta un valor postratamiento de 1.0) que fueron similares a los reportados por un control sin tratamiento grupo (línea de base 6.0 a 2.0 durante el mismo período).⁹⁰

El Panel interpretó estos datos para indicar que la terapia de ondas de choque extracorpóreas puede reducir el dolor en pacientes con EP. La fuerza del cuerpo de evidencia es Grado B con base en tres estudios aleatorizados controlados (dos de alta calidad; ^{76,78} y uno de calidad moderada ⁷⁷) y otro diseño aleatorizado. ⁷⁹ La Recomendación es Condicional porque la literatura más extensa sobre EP indica que el dolor es el síntoma de EP que tiene más probabilidades de resolverse con el tiempo sin intervención, la carga para el paciente involucrado en la obtención del tratamiento de terapia de ondas de choque para tratar el dolor puede ser sustancial y otros tratamientos pueden ser igualmente efectivos para aliviar el dolor. Además, la terapia de ondas de choque extracorpóreas se asocia con frecuentes eventos adversos. Estos incluyen sangrado petequeal localizado o hematomas en del 5% al 90% de los pacientes y la mayoría de los estudios informan tasas del 50% o más, sangrado uretral o hematuria transitoria en el 1,9% al 100% de los pacientes y la mayoría de los estudios informan tasas <10%, y equimosis menor en del 3,6% al 16% de los pacientes. Es importante destacar que, aunque los eventos adversos severos son poco frecuentes, el evento adverso severo más

común es el dolor, reportado en 1,9% a 4,0% de los pacientes. Dado que la terapia de ondas de choque extracorpóreas se recomienda para tratar el dolor, pero no otros síntomas de la EP, el clínico y el paciente deben sopesar cuidadosamente el riesgo de eventos adversos, en particular un aumento del dolor, contra el beneficio potencial del alivio del dolor.

Declaración de la Guía No.16:

Los clínicos no deben usar radioterapia (RT) para tratar la enfermedad de Peyronie. (Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)

Discusión. Ocho estudios observacionales evaluaron el uso de radioterapia (RT) para tratar la EP.^{95 - 102} Se utilizó un amplio rango de dosis de RT, desde 2,2 Gy hasta 45 Gy, generalmente administradas en fracciones de 1,5 a 2,0 Gy. La mayoría de los estudios siguieron a los pacientes durante períodos considerables y cuatro estudios reportaron desenlaces > 5 años después del tratamiento. Todos los estudios fueron diseños de un solo grupo, excepto Furlow (1975), que proporcionó datos sobre dos dosis de RT (un tratamiento de 2,2 a 5,5 Gy versus dos tratamientos con un total de 4,4 a 10,4 Gy) y un grupo de comparación sin tratamiento. Los criterios de inclusión se fueron reportados mínimamente, y la mayoría de los artículos indicaron que los pacientes tenían un diagnóstico de EP.

Con respecto a los efectos sobre la curvatura, los estudios reportaron que del 6,3 al 52% de los pacientes reportaron una mejoría de la curvatura y del 2,0 al 28% de los pacientes reportaron un empeoramiento de la curvatura. Sin embargo, Furlow (1975) observó que las tasas de mejoría de la curvatura fueron similares en los dos grupos de RT (50% y 39%) y el grupo de control sin tratamiento (52%). Entre 13,3 y 66,4% de los pacientes reportaron una mejoría de la placa y del 0 al 6,0% reportaron empeoramiento de la placa. Nuevamente, Furlow (1975) observó que las tasas de mejoría para los grupos de RT (55% y 44%) fueron esencialmente las mismas que para el grupo de control sin tratamiento (58%). Las tasas de mejoría del dolor variaron del 54 al 100%, pero Furlow (1975) reportó que las tasas de mejoría del dolor eran indistinguibles entre los dos grupos de RT (100% y 92,3%) y el grupo de control sin tratamiento (100%). Debido a que la EP se caracteriza por síntomas que cambian con el tiempo, algunos de los cuales se resuelven sin intervención y algunos de los cuales (es decir, el dolor) son susceptibles a los efectos placebo, los diseños observacionales tienen una utilidad limitada para comprender si un tratamiento podría ser efectivo o no. Este grupo de estudios tiene la limitación adicional de depender en gran medida de las impresiones subjetivas del paciente sobre cambios en la curvatura y en la placa (juicios que se sabe que están mal correlacionados con medidas objetivas) en lugar de utilizar protocolos de medición más rigurosos. Más aún, la

información proporcionada por Furlow (1975) sugiere que cualquier cambio en los síntomas puede atribuirse fácilmente al paso del tiempo. ⁹⁶

Dados los riesgos potenciales de exponer a los pacientes a la RT en el contexto de beneficios no comprobados, el Panel interpretó estos datos en el sentido de que la RT no debería ofrecerse a pacientes con EP. La fuerza del cuerpo de evidencia es de Grado C debido a los diseños observacionales y los protocolos de medición deficiente. La Recomendación es Moderada dadas las preocupaciones de que la exposición innecesaria a la radiación tenga consecuencias desconocidas y presente un riesgo potencial moderado para la salud en el contexto de beneficios inciertos.

Declaración de la Guía No.17:

Los clínicos deben evaluar a los pacientes como candidatos para reconstrucción quirúrgica basada en la presencia de enfermedad estable. (*Principio Clínico*)

Discusión. Los pacientes que estén considerando la reconstrucción quirúrgica como tratamiento para la EP deben estar en la fase estable de la enfermedad. Típicamente, las lesiones de la EP se estabilizan entre 12 y 18 meses después del inicio de los síntomas. Los criterios de inclusión más comunes para los estudios quirúrgicos son la presencia de síntomas de EP durante al menos 12 meses y una curvatura estable durante 3 a 6 meses. Cabe señalar que esta literatura se centra casi exclusivamente en pacientes con enfermedad estable; Se desconocen los desenlaces quirúrgicos para pacientes con enfermedad activa. Por lo tanto, el Panel solo comenta sobre pacientes con enfermedad estable. La evaluación prequirúrgica debe interrogar al paciente sobre cuándo comenzaron los síntomas para determinar si es probable que el paciente se encuentre en la fase estable y debe establecer, mediante el seguimiento por parte del clínico o el informe del paciente, que los síntomas de la EP han permanecido clínicamente sin cambio durante al menos tres meses. En la opinión experta del Panel, las características distintivas de la enfermedad estable son la deformidad y la (s) placa (s) que no cambian ni progresan. Los pacientes con enfermedad estable pueden tener dolor, pero por lo general el dolor se asocia solo con la erección. La evaluación debe establecer y documentar a través de métodos de diagnóstico apropiados (ver Discusión en la Declaración de la Guía No.2): la ubicación (ej., proximal, media, distal), dirección de la curvatura (ej., dorsal, lateral, ventral) y grado de curvatura; la presencia de otras deformidades como hendiduras, efecto de bisagra, estrechamiento, forma de reloj de arena o acortamiento; la presencia, ubicación y extensión de la (s) placa (s), incluso si alguna está calcificada; la presencia y el grado de disfunción eréctil; la medida en que la deformidad y / o el dolor en el paciente con función eréctil normal interfieren con las relaciones sexuales del paciente y su pareja; y la presencia y grado de angustia. Esta

información es crítica para orientar adecuadamente a los pacientes con respecto a las diversas opciones disponibles y qué opciones pueden ser las más adecuadas para un paciente en particular. Esta información también es necesaria para aconsejar a los pacientes sobre los desenlaces esperados. Por ejemplo, aunque la mayoría de las estrategias quirúrgicas mejorarán o eliminarán la curvatura, las terapias quirúrgicas distintas del implante de prótesis generalmente no restauran la función eréctil en pacientes con disfunción eréctil que no responde a la farmacoterapia o los dispositivos de constricción por vacío. Si la prioridad del paciente es la función sexual completa y tiene DE refractaria a la farmacoterapia, entonces él y su pareja deben ser aconsejados para que consideren la implantación de prótesis.

Declaración de la Guía No.18:

Los clínicos pueden ofrecer cirugía de plicatura de la túnica a los pacientes cuya rigidez es adecuada para el coito (con o sin farmacoterapia y/o terapia de dispositivo de vacío) para mejorar la curvatura peneana. (Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)

Discusión. Sesenta estudios observacionales reportaron desenlaces para 2,958 pacientes que se sometieron a cirugías de plicatura de la túnica de varios tipos.^{9,11,103-161} Esta técnica es la estrategia quirúrgica más utilizada para tratar a los pacientes con EP, representando aproximadamente la mitad de todas las cirugías realizadas en pacientes con EP (51,0% de 5,818 pacientes que se sometieron a reconstrucción quirúrgica diferente a la cirugía de prótesis). En esta sección se incluyen los estudios en los que todos los pacientes tenían tanto plicatura como injerto.

El desenlace más comúnmente reportado fue el porcentaje de pacientes que experimentaron una mejoría de la curvatura después de la cirugía en 54 brazos de estudios. Cuarenta y dos brazos de estudios reportaron tasas de mejoría del 90% o más, y la mayoría de los estudios en este grupo reportaron tasas de mejoría de la curvatura del 100%. Siete estudios reportaron tasas entre el 80 y el 89%.^{9,107,108,118,146,156,158} Los estudios restantes tuvieron tasas de mejoría de la curvatura que variaron del 42% al 79%.^{104,119,136,139,143}

Otros desenlaces solo se reportaron de manera escasa. Por ejemplo, un subconjunto de estudios reportó tasas de disfunción eréctil antes y después de la cirugía. Sin embargo, solo unos pocos estudios midieron de manera válida la función eréctil antes y después de la cirugía. En este grupo, Savoca (2000 y 2004) reportó que al inicio del estudio ningún paciente tenía DE según lo medido por tumescencia peneana nocturna (NPT), ecografía Doppler color, resonancia magnética y / o cavernosimetría, pero que en un seguimiento medio de 89 meses el 12,9% de 218 los pacientes experimentaron disfunción eréctil según la medición del IIEF-5. Iacono (2012)

y Kayigil & Okulku (2013) administraron el IIEF-15 y todas sus subescalas antes de la operación y en una media de 24 y 18 meses después de la cirugía, respectivamente, la mayoría de las subescalas demostraron mejoría. Rolle (2005) administró el IIEF-5 pre y post operatoriamente y a la media de 12 meses los puntajes después de cirugía habían mejorado levemente (de la media de 17,8 a una media de 19). Cantoro (2014) también administró el IIEF-5 y reportó que a la media de 103 la mayoría de los pacientes después de cirugía, el 88,7% mantuvieron puntajes de IIEF-5 de más de 21 mientras que el 11,3% tuvieron puntajes entre 10 y 21. Ninguno de estos pacientes tenía DE antes de la cirugía. Brock (1993) evaluó a los pacientes antes de la cirugía, algunos de los cuales tenían DE al inicio del estudio, y a la media de 18 meses después de cirugía mediante ecografía Doppler e inyecciones intracavernosas; no se produjeron cambios en la función eréctil. Cormio (2002) evaluó pacientes con inyecciones intracavernosas antes y después de la cirugía; a una media de 30 meses después de la cirugía, las respuestas de los pacientes en la prueba ICI permanecieron iguales. Es difícil sacar conclusiones sobre la disfunción eréctil con base en los pocos datos disponibles.

Treinta y tres estudios reportaron tasas de cambio persistente en la sensación del pene. Veintiún estudios informaron tasas que iban del 0% al 10%,^{104,109-111,117,118,121,123,125,128,130,133-137,142,147,153,160,161} tres estudios reportaron tasas de entre 11% y 20%,^{132,136,149,150} y los nueve estudios restantes reportaron tasas desde >20% hasta 66%.^{11,127,138,143,144,148,154,157,158} Algunos estudios informaron cambios en la dimensión del pene, pero solo unos pocos estudios midieron la longitud del pene estirado antes y después de la cirugía. Entre estos estudios, Bokarica (2005) reportó que se produjo un acortamiento en el 100% de los pacientes con una disminución promedio en la longitud de 2,64 cm. Cantoro (2014) reportó que el acortamiento se produjo en el 100% de los pacientes, con 22,5% que experimentaron reducciones de longitud de 1,5 a 3 cm y 77,5% que experimentaron reducciones de <1,5 cm. Savoca (2000) también reportó que el acortamiento ocurrió en el 100% de los pacientes y que fue "significativo" (definido como 1,5 a 3 cm) en el 14% de los pacientes y "no significativo" (definido como <1,5 cm) en el 86% de pacientes. Chung (2014) reportó que se produjo un acortamiento de ≥ 2 cm en el 22,2% de los pacientes. Hudak (2013) reportó sobre dos grupos de pacientes: un grupo con curvatura simple y un grupo con curvatura biplanar compleja o curvatura > 60 grados. El porcentaje de hombres que experimentaron una disminución de la longitud del pene estirado fue del 11% en el Grupo 1 y del 23% en el Grupo 2; sin embargo, la media de la longitud del pene estirado pre y posoperatoria fue de 14,6 cm y 14,5 cm para el grupo 1 (disminución promedio de 0,1 cm) y de 14,6 cm y 14,6 cm para el grupo 2. Adibi (2012) se centró en hombres con deformidades complejas y reportó que la longitud del pene estirado se mantuvo sin cambios en el 69%, aumentó un promedio de 0,65 cm en el 16% y disminuyó 0,5 cm en el 14%. Taylor y Levine (2008) reportaron un aumento medio de 0,6 cm en la longitud del pene estirado desde antes

hasta después de la cirugía con un 18% de los pacientes perdiendo una media de 1,2 cm de longitud y los pacientes restantes permaneciendo iguales o aumentando hasta 3,5 cm. en longitud. Greenfield (2006) reportó que los pacientes perdieron una media de 0,36 cm después de la cirugía, pero los pacientes con curvatura ventral con o sin un componente lateral experimentaron pérdidas significativamente mayores en porcentaje (4,3 y 5,6% respectivamente) que los pacientes con curvatura dorsal (0,5%), curvaturas laterales (1,0%) o dorsolaterales (1,1%). Dugi y Morey (2009) reportaron que las mediciones de la longitud del pene estirado no difirieron antes y después de la cirugía.

Cuarenta y tres brazos de estudios reportaron al menos una categoría de evento adverso. El número de estudios que reportaron eventos adversos particulares y los rangos para esos eventos adversos se enumeran en la tabla a continuación. La incidencia de eventos adversos graves, como hematomas que requieren reintervención o necrosis cutánea importante, fue baja. El evento adverso más frecuentemente reportado fue la presencia de suturas palpables o dolorosas; de los once estudios que reportaron sobre este evento adverso, ocho de ellos reportaron tasas > 10%.

TABLA 2: Tasas de Eventos Adversos en Estudios de Plicatura Quirúrgica			
	N. ° de Estudios que Reportan	Mínimo Porcentaje	Máximo Porcentaje
Laceración uretral	7	0,00	4.,35
Retención urinaria	4	1,40	16,70
Infección en las vías urinarias	2	0,60	0,64
Necrosis cutánea superficial menor	2	0,46	8,30
Necrosis cutánea mayor	1	0,46	0,46
Hematoma	9	0,00	10,91
Hematoma que requiere reintervención	5	0,00	1,38
Infección de la herida	13	0,00	6,70
Infección de pecho	2	1,70	2,87
Sutura palpable o dolorosa	11	0,00	35,5
Granuloma en sutura	6	0,46	3,60
Fimosis	8	0,00	5,10
Dolor persistente eréctil o peneano después de la cirugía	8	0,00	27,60

Treinta y un estudios reportaron tasas de satisfacción de los pacientes que iban del 41% al 100%.^{11,77,103,114-116,118,120,121,125,127-132,136,137,144,147-151,153-159,161} Diecinueve estudios reportaron

tasas >80%. Solo cuatro estudios reportaron tasas de satisfacción de la pareja, que variaron del 50% al 88,4%.^{137,144,147,158}

El Panel interpretó estos datos para indicar que, para la mayoría de los pacientes, la cirugía de plicatura da como resultado la corrección de la curvatura en el contexto de un riesgo relativamente bajo de eventos adversos graves. El Panel observa que debido a que la cirugía de plicatura no es un tratamiento para la disfunción eréctil y debido a que las consecuencias de la cirugía de plicatura con respecto a la función eréctil siguen sin ser claras, los candidatos más apropiados para la cirugía de plicatura son pacientes con función eréctil intacta o con DE que responde a medicamentos orales o a terapia de bomba de vacío o terapia IIC. El Panel enfatiza la importancia de obtener medidas basales objetivas de los signos y síntomas de la EP para asesorar adecuadamente a los pacientes y evaluar racionalmente los desenlaces quirúrgicos. Hudak (2013) reportó que mientras que el 84% de los pacientes no tenían una disminución medible en la longitud del pene estirado, el 78% reportó una reducción percibida de la longitud peneana. Taylor y Levine (2008) reportaron que el 69% de los pacientes percibieron una pérdida posquirúrgica en la longitud del pene, pero solo se pudo documentar una pérdida en el 18%.

La fuerza del cuerpo de evidencia es Grado C, dados los diseños observacionales, el rango de criterios de inclusión de los pacientes, las diferencias en la cirugía de plicatura realizada y el rango de duración de los seguimientos. La Recomendación es Moderada dado el claro beneficio de la cirugía de plicatura para mejorar la curvatura en la mayoría de los pacientes en el contexto de relativamente pocos eventos adversos graves.

Declaración de la Guía No.19:

Los clínicos pueden ofrecer incisión o escisión de la placa y/o injerto a los pacientes con deformidades cuya rigidez es adecuada para el coito (con o sin farmacoterapia y/o terapia de dispositivo de vacío) para mejorar la curvatura peneana. (Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)

Discusión. Ochenta y ocho estudios observacionales reportaron desenlaces para 2,585 pacientes que tuvieron incisión o escisión e injertos.^{11,106,108,127,129,132,135,136,139,142,162-239}

En unos pocos casos, estas técnicas se combinaron con procedimientos adicionales como la plicatura o el procedimiento de Nesbit concomitante (p. Ej., Trieber y Gilbert 1991; Taylor y Levine 2008). Este conjunto de técnicas es la segunda estrategia quirúrgica más común utilizada para tratar pacientes con EP, utilizada en aproximadamente el 44% de los 5,818 pacientes con EP que se sometieron a reconstrucción quirúrgica distinta a la cirugía de prótesis.

Al igual que en otros procedimientos quirúrgicos, el desenlace más comúnmente reportado fue el porcentaje de pacientes que experimentaron una mejoría de la curvatura; esta información se reportó en 72 brazos de estudios (algunos estudios reportaron sobre más de un grupo de pacientes). Las tasas de mejoría variaron del 25% al 100% con 64 brazos de estudios que reportaron tasas > 80% y 57 brazos de estudios que reportaron tasas > 90%.

Treinta y seis estudios midieron de manera válida la función eréctil antes y después de la cirugía.^{108,163,169,174,176,179-183,185,188,193,194,197,200,201,203,204,207,209,210,214-216,218-222,225,228,229,235,238,239} Los hallazgos de estos estudios son mixtos, algunos estudios no reportaron cambios en la función eréctil después de la cirugía, algunos reportaron que la función eréctil se deterioró en algunos pacientes y algunos reportaron que la función eréctil mejoró en algunos pacientes.

Diecinueve estudios reportaron tasas de cambio persistente en la sensación peneana que iban del 0% al 25%. Diez estudios reportaron tasas de 0%,^{180,182,183,193,197,203,204,220,235,238} informaron tasas de <5%,^{163,194,207,214,225} y los cuatro estudios restantes reportaron tasas que oscilaron entre el 9,8% y el 25%.^{181,185,210,215} Once estudios midieron la longitud del pene estirado antes y después de la cirugía e informaron tasas de acortamiento del pene del 0% al 63%. Cuatro estudios reportaron tasas de 0%^{200,220,235,238} y los estudios restantes reportaron tasas que iban desde 15,4% hasta 63%.^{163,169,181,207,214,221,228} Cuatro estudios reportaron el grado promedio de acortamiento; estos fueron 0,2 cm,²¹⁴ 0,5 cm,¹⁶⁹ 0,7 cm,²⁰⁷ y 1,0 cm.²²⁸ Varios estudios informaron sobre el alargamiento del pene en el 21% al 100% de los pacientes con aumentos promedio que oscilan entre 1,0 cm y 2,2 cm.^{169,200,207,220,238}

Los eventos adversos se reportaron escasamente en esta literatura. Los únicos eventos adversos reportados por más de unos pocos estudios fueron las tasas de hematoma reportadas por 12 estudios (rango de 0 a 26%), con diez estudios que reportaron tasas <10% y las tasas de infección de heridas reportadas en 11 estudios (rango de 0 a 9%), con ocho estudios que reportaron tasas del 0%.

Las tasas de satisfacción de los pacientes se reportaron en 12 estudios y oscilaron entre el 40,9% y el 93,3%; ocho estudios reportaron tasas superiores al 80%. Las tasas de satisfacción de la pareja se reportaron en cuatro estudios y variaron del 72% al 100%.

El Panel interpretó estos datos para indicar que, para la mayoría de los pacientes, la incisión y/o escisión con injerto da como resultado la corrección de la curvatura en el contexto de un riesgo relativamente bajo de eventos adversos graves. El Panel observa que debido a que estas estrategias quirúrgicas son tratamientos para la disfunción eréctil y debido a que las consecuencias de la cirugía con respecto a la función eréctil siguen sin ser claras, los candidatos

más apropiados para cirugía son pacientes con función eréctil intacta o con DE que responde a medicamentos orales o a terapia con bomba de vacío.

La fuerza del cuerpo de evidencia es Grado C, dados los diseños observacionales, el rango de criterios de inclusión de los pacientes, las diferencias en las técnicas quirúrgicas realizadas, y el rango de duración de los seguimientos. La Recomendación es Moderada dado el claro beneficio de la cirugía para mejorar la curvatura en la mayoría de los pacientes en el contexto de relativamente pocos eventos adversos graves.

Declaración de la Guía No.20:

Los clínicos pueden ofrecer cirugía protésica peneana a pacientes con enfermedad de Peyronie con disfunción eréctil (DE) y/o deformidad peneana suficiente para afectar el coito a pesar de la farmacoterapia y/o de la terapia de dispositivo de vacío. (Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)

Discusión. Cuarenta y tres estudios observacionales reportaron sobre desenlaces de 2,216 pacientes con EP que se sometieron a cirugía de prótesis peneana.^{9,104,110,129,135,142,183,215,217,218,221,235,240- 270} Esta literatura es difícil de interpretar debido a: los diseños observacionales; los tamaños de muestra pequeños (aproximadamente la mitad de los estudios reportaron sobre <25 pacientes); la diversidad de técnicas quirúrgicas y prótesis empleadas; el hecho de que aproximadamente la mitad de los estudios no especifican un tipo de prótesis o señalan que se utilizaron varias prótesis; la amplia gama de duraciones de seguimiento desde inmediatamente después de la cirugía hasta cuatro a seis años después de la cirugía; y la provisión de información limitada sobre las características del paciente, los desenlaces y los procedimientos del seguimiento. Además de la implantación de prótesis, la mayoría de los estudios utilizaron otros procedimientos quirúrgicos, como modelado, plicatura, incisión o escisión de placa, incisión de túnica albugínea y / o injertos de diferentes materiales.

El desenlace más comúnmente reportado fue el porcentaje de pacientes que reportaron mejoría de la curvatura después de la cirugía. Veintiséis estudios reportaron esta información.^{9,104,110,129,142,183,221,235,241,242,245,247,249-255,257,262,264-267,270} Todos los estudios reportaron tasas de > 80% y veinte estudios reportaron tasas de mejoría del 100%. Además, siete estudios reportaron el porcentaje de pacientes que experimentaron un enderezamiento completo del pene con un rango de 85 a 100%.^{242,245,249,255,259,262,266}

Otros desenlaces peneanos fueron reportados por un número pequeño de estudios. Aunque varios estudios reportaron información sobre el acortamiento del pene basada en la percepción del paciente, solo tres estudios midieron la longitud del pene estirado antes y después de la

cirugía. Usta (2003) reportó sobre dos grupos de pacientes. No se produjo acortamiento entre los pacientes a los que se les implantó el AMS 700CX o el Mentor Alpha I en combinación con modelado, incisión / escisión de placa e injerto pericárdico. Entre los pacientes a los que se les implantó AMS 700CX o Mentor Alpha I únicamente con modelado, el 6,4% experimentó acortamiento (Usta 2003). Zucchi (2013) no observó acortamiento entre los pacientes a los que se les implantó Virilis I con incisión de placa e injerto pericárdico. Montorsi (1996) reportó que el 30% de los pacientes experimentaron acortamiento con el implante del AMS 700CX con o sin incisión / escisión de placa e injerto de lyodura. Seis estudios que midieron la longitud del pene estirado reportaron datos de alargamiento del pene. Los aumentos de longitud variaron de 1,3 a 3,6 cm. Estos estudios utilizaron diferentes procedimientos quirúrgicos (Egidio 2013 - varias prótesis no especificadas con injerto pericárdico para alargamiento; Djordjevic & Kojovic 2013 - prótesis maleable o inflexible con incisión TA; Montorsi 2001 - AMS 700CS inflexible con incisión TA; Austoni 2005 - prótesis de silicona blanda con incisión / escisión de placa e injerto de vena safena; Sansalone 2012 - varias prótesis inflables con injerto de alargamiento circunferencial; Zucchi 2013 - Virilis I axial con incisión de placa e injerto pericárdico).

Catorce estudios reportaron porcentajes de pacientes que experimentaron cambios persistentes en la sensación del pene que oscilaban entre 0 y 50%; siete estudios reportaron tasas del 5% o menos.^{215,235,240,245,246.255,269} Tres estudios reportaron tasas del 7%²⁶¹ u 8%.^{142,259} Dos estudios reportaron tasas del 20%; estos estudios utilizaron procedimientos de alargamiento circunferencial con injerto (Sansalone 2012) o incisión en placa con injerto (Zucchi 2013). Marzi (1997) tuvo una tasa del 28,6% después de utilizar prótesis maleables con o sin escisión de placa. Montorsi (2001) reportó una tasa del 40% después de implantar el AMS 700CX y usar incisiones TA relajantes.

Los eventos adversos se reportaron escasamente en esta literatura. Solo la mitad de los estudios reportaron datos sobre las tasas de infección posoperatoria. Cinco estudios reportaron tasas de 0%,^{241,245,250,257,258} siete estudios reportaron tasas de <3%^{218,246,249,251,254,255,269} y once estudios reportaron tasas que iban desde 3,5 hasta 12,0%.^{135,240,242,244,249,252,253,258,261,262,267} Un estudio (Rigaud & Berger 1995) reportó una tasa del 60%. Este estudio tuvo solo 5 pacientes y utilizó una prótesis inflexible no especificada con injerto GoreTex de alargamiento circunferencial. Veintisiete estudios reportaron tasas de infección que requirieron revisión quirúrgica o explante de prótesis. Quince estudios reportaron tasas de 0 a 3%.^{129,218,240,241,245,246,248-252,254,255,263,269} Once estudios reportaron tasas de entre 3,4% y 16,7%.^{104,135,183,242,244,249,253,262,265,267,268} Rigaud & Berger (1995) reportó una tasa de 40%.

Las tasas de revisión por falla mecánica fueron reportadas por diecinueve estudios. Once estudios reportaron tasas de < 5%.^{129,135,241,245,249,250,251,252,254,261,263} El resto de los estudios

reportaron tasas en el rango de 6,0% a 33,3%.^{110,243,244,246,253,268,269} Los estudios con las tasas más altas utilizaron modelado o procedimientos quirúrgicos complejos además de la implantación de prótesis, sin embargo, otros estudios con procedimientos igualmente complejos tuvieron tasas de revisión <5%. La complejidad quirúrgica, por lo tanto, no es un fuerte predictor de altas tasas de revisión. Doce estudios reportaron tasas de revisión por insatisfacción o malestar del paciente. Siete estudios reportaron tasas del 5% o menos.^{249,250,251,253,255,267,268} Los estudios restantes reportaron tasas en un rango de 5,8% a 17%.^{245,246,249,259,260} Las tasas más altas se reportaron en Montorsi (1993) y Montorsi (1995). En ambos estudios se utilizó la prótesis semirrígida Finney y los pacientes que tuvieron revisión por insatisfacción tuvieron reemplazo con modelos AMX Ultrex. Otros eventos adversos asociados con la cirugía, como laceración uretral, erosión uretral o hematoma, se abordaron en cinco o menos de los estudios de cirugía protésica.

Veinticuatro estudios reportaron tasas de satisfacción de pacientes.^{110,129,217,221,235,240,242,243,245,246,248,249,250,251,255,257,259,260,261,262,266,267,268} Todas las tasas estuvieron por encima del 70%, excepto para Montorsi (1993) y Montorsi (1995) que tuvieron tasas de 48% y 51% respectivamente. Estos brazos de estudios utilizaron la prótesis semirrígida Finney y tuvieron un gran número de pacientes que solicitaron revisión debido a la insatisfacción con el dispositivo. Sólo seis estudios reportaron tasas de satisfacción de la pareja.^{235,240,257,259-261} Las tasas oscilaron entre el 75 y el 90% de satisfacción con la excepción de las tasas de Montorsi (1993) y (1995) que utilizaron la prótesis semirrígida Finney. En estos dos brazos de estudio, las tasas fueron del 40% y el 41% respectivamente, probablemente porque un gran número de pacientes tuvo revisiones por insatisfacción del paciente.

El Panel interpretó estos datos para indicar que, para la mayoría de los pacientes, el implante de prótesis de pene da como resultado la corrección de la curvatura y la restauración de la función sexual satisfactoria en el contexto de tasas de eventos adversos quirúrgicos que son relativamente bajas en la mayoría de los estudios. La fuerza del cuerpo de evidencia es Grado C basado en los diseños observacionales. La Recomendación es Moderada dados los claros beneficios de la cirugía para mejorar los síntomas de la EP con el riesgo relativamente bajo en la mayoría de los estudios de eventos adversos graves como infecciones o la necesidad de revisión.

Declaración de la Guía No.21:

Los clínicos pueden realizar procedimientos intraoperatorios complementarios, como modelado, plicatura o incisión/injerto, cuando persiste una deformidad peneana significativa

después de la inserción de la prótesis peneana. (Recomendación Moderada; Fuerza de Evidencia Grado C)

Discusión. De los 43 estudios de cirugía protésica revisados, 33 utilizaron procedimientos intraoperatorios como modelado, plicatura, incisión o escisión de placa, incisión TA y / o injerto como técnicas complementarias a la inserción de prótesis para lograr una corrección de curvatura y dimensiones peneanas óptimas. El Panel interpretó esta literatura para indicar que los procedimientos complementarios son frecuentemente necesarios para lograr los objetivos del paciente y del clínico para la cirugía de prótesis. El Panel observa que la evidencia de eventos adversos disponible sugiere que no hay correlación entre la complejidad quirúrgica y las tasas de infección o revisión o la satisfacción del paciente. Por lo tanto, el clínico puede, a su discreción, emplear las técnicas necesarias para lograr desenlaces quirúrgicos óptimos.

La fuerza del cuerpo de evidencia es Grado C dados los diseños de los estudios observacionales. La Recomendación es Moderada dados los beneficios de los procedimientos complementarios para maximizar la reducción de la curvatura y las dimensiones peneanas en el contexto de un riesgo bajo de eventos adversos graves en la mayoría de los estudios.

Declaración de la Guía No.22:

Los clínicos deberían utilizar la prótesis peneana inflable para los pacientes que se sometan a cirugía protésica peneana para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie (Opinión de Expertos)

Discusión. En la experiencia del Panel, las prótesis inflables que contienen silicona reforzada o el material bioflex® resultan en menos eventos adversos y están asociadas con altos índices de satisfacción del paciente. Es la opinión experta del Panel que este tipo de prótesis deberían utilizarse para pacientes con EP. El Panel observa además que el modelado para maximizar la corrección de la curvatura es difícil de lograr con dispositivos semirrígidos. Dado que no es posible saber si es necesario el modelado hasta que comienza la operación, es óptimo la elección de una prótesis que permita el modelado.

Otros Tratamientos.

El Panel identificó los tratamientos revisados a continuación como posiblemente prometedores, pero para los cuales actualmente existe evidencia insuficiente para respaldar incluso una Recomendación Condicional para su uso. En la opinión del Panel, los tratamientos en esta categoría están sin probar hasta que se disponga de una base de evidencia más amplia y / o más rigurosa.

Terapias Orales. Colchicina. Cinco estudios evaluaron los efectos de la colchicina sola o en combinación con otro tratamiento oral.^{271 - 275} Un estudio fue un diseño aleatorizado con un grupo de comparación al que se le administró ibuprofeno (Prieto Castro 2003). Aunque los estudios generalmente reportaron que grandes proporciones de pacientes mostraron mejorías en la curvatura, la placa y el dolor, sin controles de la historia natural de la EP, estos datos siguen siendo de utilidad incierta.

Pentoxifilina. Un diseño aleatorizado sin un control de placebo⁶⁶ y un estudio observacional con un grupo de comparación sin tratamiento²⁷⁶ reportaron sobre los efectos de la pentoxifilina. Alizadeh (2014) comparó la pentoxifilina oral con el verapamilo intralesional y el tratamiento combinado. Proporciones similares de pacientes en cada grupo experimentaron una mejoría de la curvatura y la placa. Más pacientes en el grupo combinado experimentaron reducción del dolor y mejoría de la DE que en el grupo de pentoxifilina sola. Sin embargo, este estudio es difícil de interpretar porque solo se suministra una proporción de los datos (no se reportaron datos que reflejen la magnitud del cambio) y el estudio carece de un control de la historia natural de la EP. Smith (2011) reportó que el 92% del grupo de pentoxifilina presentó una mejoría o estabilización de la placa en comparación con el 44% del grupo sin tratamiento. El Panel consideró que persiste cierta incertidumbre con respecto a la eficacia de la pentoxifilina dada la limitada base de evidencia; Se necesita la replicación en un diseño aleatorizado antes de que se pueda recomendar la pentoxifilina como tratamiento para la EP.

Aminobenzoato de potasio. Un ensayo aleatorizado controlado con alto riesgo de sesgo²⁷⁷ y un estudio observacional²⁷⁸ evaluaron los efectos del aminobenzoato de potasio. Proporciones similares de pacientes experimentaron una mejoría de la curvatura en los brazos activo y placebo del ensayo aleatorizado controlado, pero el volumen de placa disminuyó más en el brazo de tratamiento activo que en el brazo de placebo. El Panel consideró que la eficacia del aminobenzoato de potasio no está probada dada la limitada base de evidencia, y el hecho de que se han evaluado <100 pacientes; Es necesaria la replicación en un diseño aleatorizado de alta calidad antes de que pueda recomendarse como tratamiento para la EP.

Coenzima Q10. La coenzima Q10 se evaluó en un ensayo aleatorizado controlado.²⁷⁹ Los autores reportaron que la CoQ10 redujo significativamente la curvatura y el tamaño de la placa y aumentó los puntajes de IIEF-5 en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo. No hubo efectos sobre el dolor. La eficacia de CoQ10 no está probada dada la existencia de un solo estudio y el hecho de que a <100 pacientes se les administró CoQ10; Es necesaria la replicación en un diseño aleatorizado de alta calidad antes de que pueda recomendarse como tratamiento para la EP.

Terapias Tópicas. *Magnesio o verapamilo.* Se evaluaron el magnesio o el verapamilo tópicos en comparación con el placebo en un ensayo aleatorizado controlado.²⁸⁰ El verapamilo tópico mejoró la curvatura y redujo la placa en comparación con el placebo. Más pacientes experimentaron una mejoría de la curvatura y una reducción de la placa en el grupo de verapamilo en comparación con el grupo de placebo. El grupo de sulfato de magnesio tuvo resultados comparables a los del grupo de placebo. En la fase abierta de este ensayo en el que los pacientes continuaron con verapamilo tópico, siguieron las mejorías documentadas en la fase aleatorizada. Se mantiene la incertidumbre con respecto a la eficacia del verapamilo tópico dada la existencia de un solo estudio y el hecho de que a <20 pacientes se les administró verapamilo; Se necesita la replicación en un diseño aleatorizado de alta calidad con un tamaño de muestra más grande antes de que pueda recomendarse como tratamiento para la EP.

Superóxido dismutasa humana recombinante liposomal tópico (LrhSOD). Dos estudios examinaron los efectos de la LrhSOD tópica: un ensayo cruzado²⁸¹ y un estudio observacional.²⁸² LaLrhSOD tópica durante cuatro semanas redujo significativamente el dolor en comparación con el placebo. En la fase de etiqueta abierta de este ensayo, continuó la mejoría del dolor. Los efectos sobre la curvatura y la placa no se evaluaron en la fase aleatorizada, pero se observaron mejorías de la curvatura en el 23% de los pacientes y reducciones de la placa en el 47% de los pacientes en la fase abierta. En el estudio observacional, el 25% de los pacientes reportó una mejoría de la curvatura, el 56% reportó una mejoría de la placa y el 100% reportó una mejoría del dolor. Se mantiene la incertidumbre con respecto a la eficacia del verapamilo tópico dada la existencia de un solo estudio y el hecho de que a <60 pacientes se les administró verapamilo; Se necesita la replicación en un diseño aleatorizado de alta calidad con un tamaño de muestra más grande antes que pueda recomendarse como tratamiento para la EP.

Terapias electromotoras. *Verapamilo electromotor + dexametasona.* Seis estudios, incluidos dos diseños aleatorizados sin grupos de control de placebo^{67,283} y cuatro estudios observacionales evaluaron el verapamilo electromotor + dexametasona.^{284 - 287} Di Stasi (2004) comparó verapamilo + dexametasona electromotora con lidocaína electromotora. Mehrsai (2013) comparó verapamilo + dexametasona electromotora con verapamilo + dexametasona intralesional. El verapamilo + dexametasona redujo significativamente el volumen de la placa y la curvatura peneana en comparación con la lidocaína electromotora (Di Stasi 2004). El dolor mejoró en ambos grupos, pero el grupo de verapamilo + dexametasona tuvo períodos más prolongados de alivio del dolor. En comparación con el verapamilo intralesional + dexametasona, el verapamilo electromotor + dexametasona redujo más el volumen de placa y mejoró los puntajes del IIEF en mayor grado, pero estos cambios no fueron estadísticamente

significativos.⁶⁷ Sin embargo, el tratamiento electromotor mejoró el dolor significativamente más que el tratamiento intralesional. Los estudios observacionales generalmente reportaron mejoras en la curvatura, reducciones de placa y mejoría del dolor. Estos hallazgos sugieren que el verapamilo + dexametasona puede proporcionar beneficios a los pacientes con EP; sin embargo, los diseños aleatorizados evaluaron <100 pacientes y carecían de grupos de placebo. Se necesita replicación con tamaños de muestra más grandes con un grupo de placebo para controlar los efectos del placebo.

Terapias Intralesionales. *LrhSOD intralesional.* Tres estudios observacionales evaluaron los efectos de LrhSOD intralesional.^{288 - 290} Dada la ausencia de controles- no tratados, diseños aleatorizados y / o grupos de control de placebo, los estudios no pueden interpretarse debido a la incapacidad de tener en cuenta los cambios en el tiempo en el estado de la enfermedad independientemente del tratamiento. Dados los límites metodológicos de estos estudios, los tamaños pequeños de las muestras y el número reducido de estudios, la LrhSOD intralesional para el tratamiento de la EP sigue sin estar probada.

Otras terapias intralesionales. Un grupo adicional de estudios examinó otros tipos de tratamientos intralesionales. Un pequeño ensayo aleatorizado controlado²⁹¹ (n = 32 en el grupo de tratamiento activo) evaluó los efectos de la nicardipina y reportó una mejoría significativa del dolor, el tamaño de la placa y los puntajes IIEF-5 en comparación con el placebo; ambos grupos exhibieron mejorías similares de la curvatura. Estos hallazgos requieren replicación. Estudios observacionales adicionales evaluaron la hormona paratiroidea intralesional,²⁹² dexametasona intralesional,²⁹³ betametasona hialuronidasa intralesional + lidocaína,²⁹⁴ iloprost intralesional,²⁹⁵ y verapamilo intralesional con o sin dexametasona intralesional y con o sin lidocaína electromotora.²⁹⁶ La mayoría de los estudios reportaron mejoría en uno o más signos y síntomas de la EP. Sin embargo, dados los diseños observacionales, los tamaños de muestra pequeños y la falta de control de la historia natural de los efectos del placebo, estos hallazgos requieren replicarse en diseños aleatorizados con el poder estadístico adecuado.

Terapias Combinadas. Un grupo adicional de estudios evaluó las terapias combinadas. Estos incluyeron: verapamilo intralesional + L-carnitina oral;²⁹⁷ verapamilo intralesional + tamoxifeno oral;²⁹⁷ interferón intralesional + vitamina E oral;²⁹⁸ verapamilo intralesional + l-arginina oral + pentoxifilina oral;²⁹⁹ verapamilo intralesional + l-arginina oral + pentoxifilina oral + tracción peneana;²⁹⁹ vitamina E oral con o sin tratamientos IIC (papaverina, fentolamina, PGE1) y con o sin colchicina oral;³⁰⁰ y ultrasonido + hidrocortisona.³⁰¹ Estos estudios únicos en su tipo tuvieron tamaños de muestra pequeños y reportaron una mezcla de hallazgos. Todos requieren replicación en diseños aleatorizados con poder estadístico apropiado.

Terapias Mecánicas. Varios estudios evaluaron los efectos de las terapias categorizadas como mecánicas. Tres estudios observacionales reportaron sobre los efectos de la tracción peneana durante 4,5 a 5,0 horas al día^{302 -304} y reportaron mejorías en curvatura. Un estudio observacional evaluó el uso de la bomba de vacío sin el anillo de constricción³⁰⁵ y también reportó una mejoría de la curvatura. Un estudio aleatorizado evaluó la hipertermia (39 a 40 grados C durante 30 minutos dos veces por semana; el grupo de comparación recibió verapamilo intralesional) y reportó una mejoría de la curvatura y una reducción de la placa.⁶⁸ Los tamaños de muestra fueron pequeños; estos hallazgos requieren replicación en diseños aleatorizados con el poder estadístico apropiado.

SECCIÓN 7: NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN Y DIRECCIONES FUTURAS

Dada su prevalencia y su impacto psicosocial significativo, es muy necesario comprender mejor la fisiopatología de la EP. Además, este conocimiento es crítico para desarrollar terapias clínicas que sean efectivas y seguras. La ausencia de conocimiento sobre las causas de la EP tiene dos consecuencias importantes: no es posible asesorar a los hombres sobre los factores de riesgo y cómo se puede prevenir la enfermedad y los tratamientos se mantienen enfocados en el alivio de los síntomas en lugar de abordar los mecanismos causales. Idealmente, los tratamientos futuros se desarrollarán con un conocimiento completo de la base científica de la enfermedad y que demuestren una eficacia clínica consistente para la mayoría o todos los pacientes. Los esfuerzos de investigación en este campo deben continuar abordando múltiples áreas disciplinarias, incluyendo la epidemiología, asociaciones de riesgo, fisiopatología, evaluación psicosocial, diagnóstico, la farmacología clínica y la terapéutica, y los desenlaces relacionados con la salud.

El esfuerzo de investigación científica básica debe estar orientado a dilucidar los mecanismos biológicos de la EP. El conocimiento actual de la patogenia sugiere que factores inflamatorios, citocinas, factores de crecimiento y otros factores moleculares se encuentran involucrados en la lesión tisular, la fibrosis y la cicatrización anormal de heridas. Se puede esperar que la investigación científica continua que define la fisiopatología molecular de este trastorno sugiera sitios moleculares que pueden ser atacados terapéuticamente. En reconocimiento de un probable determinante genético o la susceptibilidad de muchos individuos que padecen EP, se debería intensificar el enfoque científico para descubrir los factores genéticos relacionados con esta condición. Es muy relevante el trabajo de investigación que involucra perfiles de expresión génica y que describe mutaciones genéticas de proteínas celulares involucradas en la fibrosis tisular y la calcificación de la placa. Dicho trabajo también puede conducir a establecer biomarcadores que puedan ser aplicados para la evaluación de la enfermedad los

procedimientos diagnósticos relacionados (ej., predictores de progresión, recuperación espontánea y posiblemente respuesta al tratamiento). El propósito en el ámbito científico básico también puede abarcar la aplicación de tecnologías emergentes que, si bien se basan en los avances en la base científica de la EP, pueden generar oportunidades para implementar terapias revolucionarias en el campo. Además de estos avances en la farmacoterapia, se puede considerar que la terapia génica, la terapia con células madre y la medicina regenerativa tienen un papel potencial en el futuro en esta condición.

La investigación clínica también es fundamental y se puede esperar que involucre un proceso traslacional que fluya de los descubrimientos científicos básicos. Deberán presentarse nuevos medicamentos o terapias con una base científica mientras se adhiere a una metodología de evaluación clínica rigurosa. Varias consideraciones merecen énfasis para el desarrollo terapéutico clínico en la EP en vista de las deficiencias generalizadas que se encontraron en los estudios de terapias para este estado de enfermedad.

En primer lugar, deben emprenderse estudios con pleno reconocimiento del hecho de que la EP se caracteriza por síntomas que cambian con el tiempo y que algunos síntomas se resolverán en ausencia de tratamiento. En ausencia de un control de la historia natural de la EP, los hallazgos de los estudios observacionales tienen un valor limitado. Los editores de revistas y los revisores de artículos pueden querer considerar si los estudios que no cumplen con los umbrales metodológicos para hacer una contribución significativa al cuerpo de conocimiento de la EP merecen publicación.

En segundo lugar, algunos síntomas de la EP, tales como el dolor, son altamente susceptibles a los efectos del placebo. No es posible saber con certeza si una nueva terapia disminuye de manera confiable el dolor en ausencia de un grupo de control con placebo. Los Reportes de alivio del dolor de estudios que no fueron diseñados para controlar la historia natural de los síntomas, así como los efectos del placebo, no pueden hacer avanzar clínicamente la literatura sobre el tratamiento de la EP.

Tercero, dado que los pacientes pueden tener cursos altamente variables con o sin tratamiento, los hallazgos de estudios que tienen tamaños de muestra pequeños, incluso estudios bien diseñados, potencialmente carecen de generalización debido a la inestabilidad inherente de los hallazgos derivados de números pequeños de pacientes. La reproducción de los hallazgos es crítica antes de poder ofrecer nuevas terapias con confianza.

Cuarto, la calidad de cualquier literatura empírica depende de su capacidad de medición precisa. Los estudios de EP deben utilizar medidas validadas de desenlaces objetivos y

subjetivos. Los desenlaces medidos objetivamente, como el grado de curvatura o las características de la placa o las dimensiones peneanas o la DE, son de importancia crítica para establecer que una terapia es eficaz para reducir estas manifestaciones de la EP. Sin esta información, es difícil aconsejar a los pacientes sobre qué esperar de las opciones terapéuticas específicas y si una terapia en particular es adecuada para un paciente específico, dado el historial, los valores y los objetivos de tratamiento de ese paciente. Un componente crítico de la experiencia del paciente con la EP es subjetivo e incluye dolor y angustia. El dolor se puede medir de forma válida utilizando escalas visuales análogas. Estas escalas proporcionan documentación confiable de los síntomas iniciales y las respuestas al tratamiento. En el momento en que se creó esta guía, las medidas de sintomatología y angustia del paciente (es decir, el PDQ) estaban siendo sometidas a evaluación psicométrica^{306,307}, pero aún no estaban completamente validadas para su uso en entornos clínicos. Hasta que se disponga de una medida validada de la angustia, el Panel enfatiza la necesidad de interrogar a los pacientes sobre la angustia como parte de la evaluación inicial y del seguimiento. Además, las percepciones de los pacientes sobre los cambios en la deformidad y las dimensiones del pene no son indicadores confiables de cambios objetivos, con muchos pacientes sobreestimando el grado de curvatura y el grado de acortamiento del pene (p. Ej., Bacal 2009; Hudak 2013; Taylor & Levine 2008; Matsushita 2014). Es importante destacar que, aunque las percepciones de los pacientes sobre la deformidad pueden no predecir las medidas objetivas de la deformidad, y la angustia del paciente está pobremente correlacionada con las medidas objetivas de la deformidad (Hellstrom 2013), las percepciones del paciente de la deformidad se correlacionan con la angustia. Por lo tanto, la documentación de desenlaces objetivos es fundamental para proporcionar a los pacientes información sobre los cambios reales en la curvatura y las dimensiones peneanas. Adicionalmente, la evaluación del beneficio de una terapia propuesta debe basarse en el establecimiento de medidas de cambio clínicamente significativas, ya sea que se midan objetiva o subjetivamente.

LISTA DE ABREVIATURAS

EA	Evento adverso
AMS	American Medical Systems
AUA	Asociación Americana de Urología
CCT	Ensayo clínico controlado
CESD	Centro de Estudios Epidemiológicos Escala de depresión
cm	Centímetros
CoQ10	Coenzima Q10
DE	Disfunción eréctil
EMDA	Administración de fármacos electromotores
ES	Fuerza de evidencia
ESWT	Terapia de ondas de choque extracorpóreas
Gy	Gray
IIC	Inyección intracavernosa
IIEF	Índice internacional de función eréctil
IMPRESS Peyronie	Investigación para Estudios de Seguridad y Eficacia de Reducción Máxima de Peyronie
LrhSOD	Superóxido dismutasa humana recombinante liposomal tópico
mg	Miligramos
mJ	Mili julios
ml	Mililitros
mm	Milímetro

MRI	Imágenes por resonancia magnética
MU	Millones de unidades
NOQ	Escala de Evaluación de la Calidad de Newcastle-Ottawa
NPT	Tumescencia peneana nocturna
PD	Enfermedad de Peyronie
PDDU	Ecografía Doppler dúplex de pene
PDE5	Inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5
PDQ	Cuestionario sobre la enfermedad de Peyronie
PGC	Comité de Guías de Práctica
PSV	Velocidad sistólica pico
QoL	Calidad de vida
RCT	Ensayo aleatorizado controlado
RT	Radioterapia
SPL	Longitud del pene estirado
SWs	Ondas de choque
U	Unidades
VAS	Escala visual análoga

REFERENCIAS

-
- ¹ Higgins JDA: Assessing quality of included studies in Cochrane Reviews. The Cochrane Collaboration Methods Groups Newsletter 2007; **11**.
- ² Wells GA, Shea B, O'Connell D et al: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2009:
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
- ³ Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. BJU Int 2009; **104**: 294.
- ⁴ Hsu C and Sandford BA: The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. Practical Assessment, Research & Evaluation 2007; **12**: 1.
- ⁵ Berookhim BM, Choi J, Alex B et al: Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. BJU Int 2014; **113**: 133.
- ⁶ Grasso M, Lania C, Blanco S et al: The natural history of Peyronie's disease. Arco Esp Urol 2007; **60**: 326.
- ⁷ Mulhall JP, Schiff J y Guhring P: An analysis of the natural history of Peyronie's disease. J Urol 2006; **175**: 62115.
- ⁸ Bacal V, Rumohr J, Sturm R et al: Correlation of degree of penile curvature between patient estimates and objective measures among men with Peyronie's disease. J Sex Med 2009; **6**: 862.
- ⁹ Hudak SJ, Morey AF, Adibi M et al: Favorable patient reported outcomes after penile plication for wide array of peyronie disease abnormalities. J Urol 2013; **189**: 31019.
- ¹⁰ Matsushita K, Stember DS, Nelson CJ et al: Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature. J Sex Med 2014; **11**: 205.
- ¹¹ Taylor FL and Levine LA: Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. J Sex Med 2008; **5**: 92221.
- ¹² Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L et al: A population-based study of Peyronie's disease:

-
- prevalence and treatment patterns in the United States. *Adv Urol* 2011; **2011**:282503.
- ¹³ Schwarzer U, Sommer F, Klotz T et al: The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int* 2001; **88**: 7727.
- ¹⁴ La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M et al: Peyronie's disease: Prevalence and association with cigarette smoking: A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. *Eur Urol* 2001; **40**: 525.
- ¹⁵ Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA et al: Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol* 2004; **171**: 2350.
- ¹⁶ Rhoden EL, Teloken C, Ting, HY et al: Prevalence of Peyronie's disease in men over 50-y-old from Southern Brazil. *Int J Impotence Res* 2001; **13**: 291.
- ¹⁷ El-Sakka AI: Prevalence of Peyronie's disease among patients with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2006; **49**: 564.
- ¹⁸ Arafa M, Eid H, El-Badry A et al: The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 2007; **19**: 213.
- ¹⁹ Haag SM, Hauck EW, Eickelberg O et al: Investigation of the antifibrotic effect of IFN-gamma on fibroblasts in a cell culture model of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2008; **53**: 425.
- ²⁰ Mulhall JP: Expanding the paradigm for plaque development in Peyronie's disease. *Int J Impotence Res* 2003; **15**: S93.
- ²¹ Somers KD, Sismour EN, Wright GL Jr et al: Isolation and characterization of collagen in Peyronie's disease. *J Urol* 1989; **141**: 629.
- ²² Somers KD and Dawson DM: Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J Urol* 1997; **157**: 311.
- ²³ Davila HH, Magee TR, Zuniga FI et al: Peyronie's disease associated with increase in plasminogen activator inhibitor in fibrotic plaque. *Urology* 2005; **65**: 645.
- ²⁴ El-Sakka AI, Hassoba HM, Pillarisetty RJ et al: Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor-beta protein expression. *J Urol* 1997; **158**: 1391.
- ²⁵ Paulis G, Cavallini G, Giorgio DG et al: Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunical albuginea). Results of a controlled study. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; **12**: 409.

-
- ²⁶ Nelson CJ and Mulhall JP: Psychological impact of Peyronie's disease: A Review. *J Sex Med* 2013; **10**:653.
- ²⁷ Gelbard MK, Dorey F and James K: The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990; **144**: 1376.
- ²⁸ Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M et al: The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008; **5**: 1985.
- ²⁹ Smith JF, Walsh TJ, Conti SL et al: Risk factors for emotional and relationship problems in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008; **5**: 2179.
- ³⁰ Rosen R, Catania J, Lue T et al: Impact of Peyronie's disease on sexual and psychosocial functioning: qualitative findings in patients and controls. *J Sex Med* 2008; **5**: 1977.
- ³¹ Claro JA, Passerotti CC, Figueiredo Neto AC et al: An alternative non-invasive treatment for Peyronie's disease. *Int Braz J Urol* 2004; **30**: 3199.
- ³² Creagh T, Fulena O and Butler M: Experience with Peyronies disease. *Ir J Med Sci* 1994; **163**: 114.
- ³³ Hashimoto K, Hisasue S, Kato R et al: Outcome analysis for conservative management of Peyronie's disease. *Internacional J Urol* 2006; **13**: 3244.
- ³⁴ Inal T, Tokatli Z, Akand M et al: Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology* 2006; **67**: 51038.
- ³⁵ Morgan RJ and Pryor JP: Procarbazine (Natulan) in the treatment of Peyronie's disease. *Br J Urol* 1978; **50**: 2111.
- ³⁶ Pryor JP and Farrell CR: Controlled clinical trial of vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol Med* 1983; **9**:41.
- ³⁷ Safarinejad MR, Hosseini SY y Kolahi AA: Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2007; **178**: 4 Pt 11398.
- ³⁸ Biagiotti G and Cavallini G: Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001; **88**: 163.
- ³⁹ Ralph DJ, Brooks MD, Bottazzo GF et al: The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Br J Urol* 1992; **70**: 6648.
- ⁴⁰ Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM et al: Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999; **162**: 62003.

-
- ⁴¹ Bystrom J: Induration penis plastica. Experience of treatment with procarbazine Natulan. Scand J Urol Nephrol. 1976; **10**: 121.
- ⁴² Oosterlinck W and Renders G: Treatment of Peyronie's disease with procarbazine. Br J Urol 1975; **47**: 2219.
- ⁴³ Safarinejad MR: Efficacy and safety of omega-3 for treatment of early-stage Peyronie's disease: A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study. J Sex Med 2009; **6**: 61743.
- ⁴⁴ Greenfield JM, Shah SJ and Levine LA: Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo-controlled trial. J Urol 2007; **177**: 3972.
- ⁴⁵ Pirozzi-Farina F, Curreli A, Deriu M et al: Ultrasonographic findings in the medical treatment of I.P.P.: Our indications. Acta Urologica Italica 1997; **11**: 6459.
- ⁴⁶ Gelbard MK, James K, Riach P et al: Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. J Urol 1993; **149**: 156.
- ⁴⁷ Gelbard M, Lipshultz LI, Tursi J et al: Phase 2b study of the clinical efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum in patients with Peyronie disease. J Urol 2012; **187**:2268.
- ⁴⁸ Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ et al: Clinical efficacy, safety, and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. J Urol 2013; **190**: 1199.
- ⁴⁹ Levine LA, Cuzin B, Mark S et al: Clinical safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum injection in patients with Peyronie's disease: a phase 3 open-label study. J Sex Med 2015; **12**: 248.
- ⁵⁰ Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R et al: Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. J Urol 2006; **176**: 1394.
- ⁵¹ Kendirci M, Usta MF, Matern RV et al: The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. J Sex Med 2005; **2**:709.
- ⁵² Wegner HE, Andresen R, Knipsel HH et al: Treatment of Peyronie's disease with local interferon-alpha 2b. Eur Urol. 1995; **28**: 3236.
- ⁵³ Trost LW, Ates E, Poderes M et al: Outcomes of Intralesional Interferon Alpha-2B for the Treatment of Peyronie's Disease. J Urol 2013; **190**: 2194.
- ⁵⁴ Polat O, Gul O, Ozbey I et al: Peyronie's disease: intralesional treatment with interferon alpha-2A and

-
- evaluation of the results by magnetic resonance imaging. *Int Urol Nephrol* 1997; **29**: 465.
- ⁵⁵ Judge IS and Wisniewski ZS: Intralesional interferon in the treatment of Peyronie's disease: a pilot study. *Br J Urol* 1997; **79**: 140.
- ⁵⁶ Brake M, Loertzer H, Horsch R et al: Treatment of Peyronie's disease with local interferon-alpha 2b. *BJU Int* 2001; **87**: 7654.
- ⁵⁷ Dang G, Matern R, Bivalacqua TJ et al: Intralesional interferon-alpha-2B injections for the treatment of Peyronie's disease. *South Med J* 2004; **97**: 142.
- ⁵⁸ Astorga R, Cantero O, Contreras D et al: Intralesional recombinant interferon alpha-2b in Peyronie's disease. *Arch Esp Urol* 2000; **53**: 7665.
- ⁵⁹ Ahuja S, Bivalacqua TJ, Case J et al: A pilot study demonstrating clinical benefit from intralesional interferon alpha 2B in the treatment of Peyronie's disease. *J Androl* 1999; **20**: 444.
- ⁶⁰ Rehman J, Benet A and Melman A: Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology* 1998; **51**: 4620.
- ⁶¹ Shirazi M, Haghpanah AR, Badiie M et al: Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2009; **41**: 3467.
- ⁶² Cavallini G, Modenini F and Vitali G: Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three different verapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease. *Urology* 2007; **69**: 950.
- ⁶³ Favilla V, Russo GI, Privitera S. et al: Combination of intralesional verapamil and oral antioxidants for Peyronie's disease: A prospective, randomized controlled study. *Andrologia* 2014; **46**: 936.
- ⁶⁴ Paulis G, Cavallini G, Brancato T et al: Peironimev-Plus(R) in the treatment of chronic inflammation of tunica albuginea (Peyronie's disease). results of a controlled study. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013; **12**: 161.
- ⁶⁵ Paulis G, Brancato T, D'Ascenzo R et al: Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology*. 2013; **1**: 1120.
- ⁶⁶ Alizadeh M, Karimi F and Fallah MR: Evaluation of verapamil efficacy in Peyronie's disease comparing with pentoxifylline. *Global J Health Science* 2014; **6**: 23.
- ⁶⁷ Mehraei AR, Namdari F, Salavati A et al: Comparison of transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone versus intra-lesional injection for Peyronie's disease. *Andrology* 2013; **1**: 1129.

-
- ⁶⁸ Perugia G, Liberti M, Vicini P et al: Role of hyperthermia in the treatment of Peyronie's disease: a preliminary study. *Int J Hyperthermia* 2005; **21**: 4367.
- ⁶⁹ Bennett NE, Guhring P and Mulhall JP: Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *Urology* 2007; **69**: 61181.
- ⁷⁰ Heidari M, Nejadi JR, Ghate A et al: Evaluation of intralesional injection of verapamil in treatment of Peyronie's disease. *J Pak Med Assoc* 2010; **60**: 4291.
- ⁷¹ Levine LA, Merrick PF and Lee RC: Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1994; **151**: 61522.
- ⁷² Levine LA, Goldman KE and Greenfield JM: Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol* 2002; **168**: 2621.
- ⁷³ Moskovic DJ, Alex B, Choi JM et al: Defining predictors of response to intralesional verapamil injection therapy for Peyronie's disease. *BJU Int* 2011; **108**: 91485.
- ⁷⁴ Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A et al: Our experience on the association of a new physical and medical therapy in patients suffering from induratio penis plastica. *Eur Urol* 1999; **36**: 4327.
- ⁷⁵ Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A et al: A new biopsy technique to investigate Peyronie's disease associated histologic alterations: results with two different forms of therapy. *Eur Urol* 2002; **42**: 3239.
- ⁷⁶ Chitale S, Morsey M, Swift L et al: Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int* 2010; **106**: 1352.
- ⁷⁷ Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE et al: Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med* 2013; **10**: 2815.
- ⁷⁸ Palmieri A, Imbimbo C, Longo N et al: A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009; **56**: 2363.
- ⁷⁹ Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, Verze P et al: Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *Int J Androl* 2012; **35**: 2190.
- ⁸⁰ Abdel-Salam Y, Budair Z, Renner C et al: Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shockwave therapy: evaluation of our preliminary results. *J Endourol* 1999; **13**: 8549.
- ⁸¹ Busetto GM: Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease: long-term results. *Arch Ital Urol Androl* 2010; **82**: 2128.

-
- ⁸² Hamm R, McLarty E, Ashdown J et al: Peyronie's disease-the Plymouth experience of extracorporeal shockwave treatment. *BJU Int* 2001; **87**: 9849.
- ⁸³ Hauck EW, Hauptmann A, Bschiepfer T et al: Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J Urol* 2004; **171**: 1296.
- ⁸⁴ Husain J, Lynn NN, Jones DK et al: Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000; **86**: 4466.
- ⁸⁵ Kiyota H, Ohishi Y, Asano K et al: Extracorporeal shock wave treatment for Peyronie's disease using EDAP LT-02; preliminary results. *Int J Urol* 2002; **9**: 2110.
- ⁸⁶ Leuret T, Loison G, Herve JM et al: Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease: experience with standard lithotripter (siemens-multiline). *Urology* 2002; **59**: 5657.
- ⁸⁷ Manikandan R, Islam W, Srinivasan V et al: Evaluation of extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease. *Urology* 2002; **60**: 5795
- ⁸⁸ Michel MS, Ptaschnyk T, Musial A et al: Objective and subjective changes in patients with Peyronie's disease after management with shockwave therapy. *J Endourol* 2003; **17**: 141.
- ⁸⁹ Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A et al: Our experience on the association of a new physical and medical therapy in patients suffering from induratio penis plastica. *Eur Urol* 1999; **36**: 4327.
- ⁹⁰ Poulakis V, Skriapas K, de Vries R et al: Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: an alternative treatment? *Asian J Androl* 2006; **8**: 3361.
- ⁹¹ Skolarikos A, Alargof E, Rigas A et al: Shockwave therapy as first-line treatment for Peyronie's disease: a prospective study. *J Endourol* 2005; **19**: 11.
- ⁹² Srirangam SJ, Manikandan R, Hussain J et al: Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease: long-term results. *J Endourol* 2006; **20**: 11880.
- ⁹³ Strebel RT, Suter S, Sautter T et al: Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res* 2004; **16**: 448.
- ⁹⁴ Taylor J, Forster JA, Browning AJ et al: Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: who benefits? *J Endourol* 2006; **20**: 2135.
- ⁹⁵ Carson CC 3rd y Coughlin PW: Radiation therapy for Peyronie's disease: is there a place? *J Urol* 1985; **134**: 4684.
- ⁹⁶ Furlow WL, Swenson HE Jr and Lee RE: Peyronie's disease: a study of its natural history and treatment with orthovoltage radiotherapy. *J Urol* 1975; **114**: 169.
- ⁹⁷ Incrocci L, Hop WC and Slob AK: Current sexual functioning in 106 patients with Peyronie's disease treated with radiotherapy 9 years earlier. *Urology* 2000; **56**: 61030.

-
- ⁹⁸ Koren H, Alth G, Schenk GM et al: Induratio penis plastica: effectivity of low-dose radiotherapy at different clinical stages. *Urol Res* 1996; **24**: 4245.
- ⁹⁹ Mira JG, Chahbazian CM and del Regato JA.: The value of radiotherapy for Peyronie's disease: presentation of 56 new case studies and review of the literature. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 1980; **6**: 161.
- ¹⁰⁰ Niewald M, Wenzlawowicz KV, Fleckenstein J et al: Results of radiotherapy for Peyronie's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: 1258.
- ¹⁰¹ Rodrigues CI, Njo KH and Karim AB: Results of radiotherapy and vitamin E in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **31**: 3571.
- ¹⁰² Viljoen IM, Goedhals L and Doman MJ: Peyronie's disease--a perspective on the disease and the long-term results of radiotherapy. *S Afr Med J* 1993; **83**: 119.
- ¹⁰³ Adibi M, Hudak SJ and Morey AF: Penile plication without degloving enables effective correction of complex Peyronie's deformities. *Urology* 2012; **79**: 4831.
- ¹⁰⁴ Bailey MJ, Yande S, Walmsley B et al: Surgery for Peyronie's disease. A review of 200 patients. *Br J Urol* 1985; **57**: 6746.
- ¹⁰⁵ Benson RC Jr and Patterson DE: The Nesbit procedure for Peyronie's disease. *J Urol* 1983; **130**: 4692.
- ¹⁰⁶ Bokarica P, Parazajder J, Mazuran B et al: Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. *Int J Impot Res* 2005; **17**: 2170.
- ¹⁰⁷ Braslis KG and Costello AJ: Corporeal penile plication for correction of erectile penile deformity. *Aust NZJ Surg* 1992; **62**: 10785.
- ¹⁰⁸ Brock G, Kadioglu A and Lue TF: Peyronie's disease: a modified treatment. *Urology* 1993; **42**: 3300.
- ¹⁰⁹ Cantoro U, Polito M, Catanzariti F et al: Penile plication for Peyronie's disease: Our results with mean follow-up of 103 months on 89 patients. *Int J Impot Res* 2014; **26**: 156.
- ¹¹⁰ Chung PH, Scott JF and Morey AF. High patient satisfaction of inflatable penile prosthesis insertion with synchronous penile plication for erectile dysfunction and Peyronie's disease. *J Sex Med* 2014; **11**: 1593.
- ¹¹¹ Cormio L, Zizzi V, Bettocchi C et al: Tunica albuginea plication for the correction of penile curvature. *Scand J Urol Nephrol* 2002; **36**: 4307.
- ¹¹² Coughlin PW, Carson CC 3rd and Paulson DF: Surgical correction of Peyronie's disease: the Nesbit procedure. *J Urol* 1984; **131**: 2282.
- ¹¹³ Creagh T, Fulena O and Butler M: Experience with Peyronies disease. *Irish Journal of Medical Science* 1994; **163**: 114.

-
- ¹¹⁴ Daitch JA, Angermeier KW and Montague DK: Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. *J Urol* 1999; **162**: 62006.
- ¹¹⁵ Ding S, Lu J, Zhang H et al: A novel modification of tunical plication by plaque thinning: long-term results in treating penile curvature of Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol* 2010; **42**: 3597.
- ¹¹⁶ Dugi DD 3rd and Morey AF: Penoscrotal plication as a uniform approach to reconstruction of penile curvature. *BJU Int* 2010; **105**: 101440.
- ¹¹⁷ Faerber GJ and Konnak JW: Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of Dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. *J Urol* 1993; **149**: 21319.
- ¹¹⁸ Fazili T, Kouriefs C, Anjum F et al: Ten years outcome analysis of corporeal plication for Peyronie's Disease. *Int Urol Nephrol* 2007; **39**: 1111.
- ¹¹⁹ Frank JD, Mor SB and Pryor JP: The surgical correction of erectile deformities of the penis of 100 men. *Br J Urol* 1981; **53**: 6645.
- ¹²⁰ Geertsen UA, Brok KE, Andersen B et al: Peyronie curvature treated by plication of the penile fasciae. *Br J Urol* 1996; **77**: 5733.
- ¹²¹ Gholami SS and Lue TF: Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol* 2002; **167**: 52066.
- ¹²² Giammusso B, Morgia G, Giuffrida C et al: Surgical correction of penile deviations: Results of tunical plication and comparison with a modified technique of tunical shaving. *Acta Urologica Italica* 1998; **12**: 6309.
- ¹²³ Eisenberg ML, Smith JF, Shindel AW et al: Tunica-sparing ossified Peyronie's plaque excision. *BJU Int* 2010; **107**: 4622.
- ¹²⁴ Goldstein M, Laungani G, Abrahams J et al: Correction of adult penile curvature with a Nesbit operation. *J Urol* 1984; **131**: 156.
- ¹²⁵ Greenfield JM, Lucas S and Levine LA: Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol* 2006; **175**: 1238.
- ¹²⁶ Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A et al: Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. *J Urol* 2002; **167**: 31367.
- ¹²⁷ Horstmann M, Kwol M, Amend B et al: A self-reported long-term follow-up of patients operated with either shortening techniques or a TachoSil grafting procedure. *Asian J Androl* 2011; **113**: 326.
- ¹²⁸ Iacono F, Prezioso D, Ruffo A et al: Tunical plication in the management of penile curvature due La Peyronie's disease. Our experience on 47 cases. *BMC Surg* 2012; **12**: S25.
- ¹²⁹ Kadioglu A, Sanli O, Akman T et al: Surgical treatment of Peyronie's disease: a single center experience with 145 patients. *Eur Urol* 2008; **53**: 2432.

-
- ¹³⁰ Kayigil O, Agras K, Aldemir M et al: The combination of vein grafting and two different types of corporeal plication in complex curvature due to Peyronie's disease. *Urol Int* 2010; **84**: 3275.
- ¹³¹ Kayigil O and Okulu E: The combination of penile revascularization surgery with penile corrective techniques as an alternative to prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease having ED: preliminary results. *Int J Impot Res* 2013; **25**:166
- ¹³² Kim DH, Lesser TF and Aboseif SR: Subjective patient-reported experiences after surgery for Peyronie's disease: corporeal plication versus plaque incision with vein graft. *Urology* 2008; **71**: 4698.
- ¹³³ Klevmark B, Andersen M, Schultz A et al: Congenital and acquired curvature of the penis treated surgically by plication of the tunica albuginea. *Br J Urol* 1994; **74**: 4501.
- ¹³⁴ Lemberger RJ, Bishop MC and Bates CP: Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol* 1984; **56**: 721.
- ¹³⁵ Levine LA and Lenting EL: A surgical algorithm for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1997; **158**: 62149.
- ¹³⁶ Licht MR and Lewis RW: Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol* 1997; **158**: 2460.
- ¹³⁷ Lopes I, Tomada N and Vendeira P: Penile corporoplasty with Yachia's technique for Peyronie's disease: Single center experience with 117 patients. *Urology Annals* 2013; **5**: 3167.
- ¹³⁸ Moriel EZ, Grinwald A and Rajfer J: Vein grafting of tunical incisions combined with contralateral plication in the treatment of penile curvature. *Urology* 1994; **43**: 5697.
- ¹³⁹ Mufti GR, Aitchison M, Bramwell SP et al: Corporeal plication for surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol* 1990; **144**: 1281.
- ¹⁴⁰ Muftuoglu YZ, Aydos K, Yaman O et al: Evaluation and surgical treatment of patients with penile curvature. *Int Urol Nephrol* 1996; **28**: 2219.
- ¹⁴¹ Nooter RI, Bosch JL and Schroder FH: Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. *Br J Urol* 1994; **74**: 4497.
- ¹⁴² O'Donnell PD: Results of surgical management of Peyronie's disease. *J Urol* 1992; **148**: 41184.
- ¹⁴³ Paez A, Mejias J, Vallejo J et al: Long-term patient satisfaction after surgical correction of penile curvature via tunical plication. *Int Braz J Urol* 2007; **33**: 4502.
- ¹⁴⁴ Porst H, Mayer R, Bach D et al: Congenital and acquired penile curvatures: diagnosis and outcome with the Nesbit procedure. *Urol Int* 1985; **40**: 4206.
- ¹⁴⁵ Pryor JP and Fitzpatrick JM: A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol* 1979; **122**: 5622.

-
- ¹⁴⁶ Ralph DJ, al-Akraa M and Pryor JP: The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol* 1995; **154**: 41362.
- ¹⁴⁷ Rehman J, Benet A, Minsky LS et al: Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication). *J Urol* 1997; **157**: 41288.
- ¹⁴⁸ Rolle L, Tamagnone A, Timpano M et al: The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. *J Urol* 2005; **173**: 1171.
- ¹⁴⁹ Savoca G, Trombetta C, Ciampalini S et al: Long-term results with Nesbit's procedure as treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000; **12**: 5289.
- ¹⁵⁰ Savoca G, Scieri F, Pietropaolo F et al: Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients with median follow-up of 89 months. *Eur Urol* 2004; **46**: 5610.
- ¹⁵¹ Schneider T, Sperling H, Schenck M et al: Treatment of penile curvature--how to combine the advantages of simple plication and the Nesbit-procedure by superficial excision of the tunica albuginea. *World J Urol* 2003; **20**: 6350.
- ¹⁵² Schultheiss D, Meschi MR, Hagemann J et al: Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. *Eur Urol* 2000; **38**: 2167.
- ¹⁵³ Sulaiman MN and Gingell JC: Nesbit's procedure for penile curvature. *J Androl* 1994; **15**: 54S.
- ¹⁵⁴ Syed AH, Abbasi Z and Hargreave TB: Nesbit procedure for disabling Peyronie's curvature: a median follow-up of 84 months. *Urology* 2003; **61**: 5999.
- ¹⁵⁵ Tay KP and Lim PH: Corporeal plication for correction of penile curvature. *Ann Acad Med Singapore* 1995; **24**: 5708.
- ¹⁵⁶ Thiounn N, Missirliu A, Zerbib M et al: Corporeal plication for surgical correction of penile curvature. Experience with 60 patients. *Eur Urol* 1998; **33**: 4401.
- ¹⁵⁷ van der Drift DG, Vroege JA, Groenendijk PM et al: The plication procedure for penile curvature: surgical outcome and postoperative sexual functioning. *Urol Int* 2002; **69**: 120.
- ¹⁵⁸ van der Horst C, Martinez Portillo FJ, Seif C et al: Treatment of penile curvature with Essed-Schroder tunical plication: aspects of quality of life from the patients' perspective. *BJU Int* 2004; **93**: 1105.
- ¹⁵⁹ Watters GR, Wisniewski ZS, Earle CM et al: Experience with the Nesbit procedure in the treatment of penile curvature. *Aust NZ J Surg* 1988; **48**: 221.
- ¹⁶⁰ Seveso M, Taverna G, Giusti G et al: Corporoplasty by plication: outpatient surgery for the correction of penile curvature. *Arch Ital Urol Androl* 2010; **82**: 3164.
- ¹⁶¹ Schwarzer JU and Steinfatt H: Tunica albuginea underlap--a new modification of the Nesbit procedure: description of the technique and preliminary results. *J Sex Med* 2012; **9**: 112970.

-
- ¹⁶² Adamakis I, Tyritzis SI, Stravodimos KG et al: A novel approach for the surgical management of Peyronie's disease using an acellular, human dermis tissue graft: preliminary results. *World J Urol* 2011; **29**: 3399.
- ¹⁶³ Adeniyi AA, Goorney SR, Pryor JP et al: The Lue procedure: an analysis of the outcome in Peyronie's disease. *BJU Int* 2002; **89**: 4404.
- ¹⁶⁴ Akkus E, Ozkara H, Alici B et al: Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol* 2001; **40**: 5531.
- ¹⁶⁵ Arena F, Peracchia G, di Stefano C et al: Peyronie's disease--incision and dorsal vein grafting combined with contralateral plication in straightening the penis. *Scand J Urol Nephrol* 1999; **33**: 181.
- ¹⁶⁶ Austoni E, Colombo F and Mantovani F: Evaluation of corpora alterations and erectile dysfunction following radical surgery for Peyronie's disease and long-term follow-up on 152 operated patients. *J Androl* 1994; **15**: 575.
- ¹⁶⁷ Backhaus BO, Muller SC and Albers P: Corporoplasty for advanced Peyronie's disease using venous and/or dermis patch grafting: new surgical technique and long-term patient satisfaction. *J Urol* 2003; **169**: 981.
- ¹⁶⁸ Bella AJ, Beasley KA, Obied A et al: Minimally invasive intracorporeal incision of Peyronie's plaque: initial experiences with a new technique. *Urology* 2006; **68**: 4852.
- ¹⁶⁹ Breyer BN, Brant WO, Garcia MM et al: Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease. *J Urol* 2007; **177**: 2589.
- ¹⁷⁰ Bruschini H and Mitre AI: Peyronie disease: surgical treatment with muscular aponeurosis. *Urology* 1979; **13**: 5505.
- ¹⁷¹ Bystrom J, Alfthan O, Johansson B et al: Induratio penis plastica (Peyronie's disease). Results after excision and dermo-fat grafting. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1973; **7**: 2137.
- ¹⁷² Chalouhy E, Kassardjian Z, Abi Moussa M et al: Vein grafting of tunical incisions in the treatment of Peyronie's disease. *J Med Liban* 1998; **46**: 5251.
- ¹⁷³ Chun JL, McGregor A, Krishnan R et al: A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol* 2001; **166**: 1185.
- ¹⁷⁴ Chung E, Clendinning E, Lessard L et al: Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med* 2011; **8**: 2594.
- ¹⁷⁵ Collins JP: Experience with lyophilized human dura for treatment of Peyronie disease. *Urology* 1988; **31**: 5379.
- ¹⁷⁶ Cormio L, Zucchi A, Lorusso F et al: Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. *Eur Urol* 2009; **55**: 61469.

-
- ¹⁷⁷ Craatz S, Spanel-Borowski K, Begemann JF et al: The dorsal lamina of the rectus sheath: a suitable grafting material for the penile tunica albuginea in Peyronie's disease? *BJU Int* 2006; **97**: 1134.
- ¹⁷⁸ Darewicz JS, Darewicz BA, Galek LM et al: Surgical treatment of Peyronie's disease by the intracavernosal plaque excision method: a new surgical technique. *Eur Urol* 2004; **45**: 177.
- ¹⁷⁹ De Stefani S, Savoca G, Ciampalini S et al: Saphenous vein harvesting by 'stripping' technique and 'W'-shaped patch covering after plaque incision in treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000; **12**: 6299.
- ¹⁸⁰ Egidio PH, Lucon AM and Arap S: Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft. *Urology* 2002; **59**: 4570.
- ¹⁸¹ El-Sakka AI, Rashwan HM and Lue TF: Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. *J Urol* 1998; **160**: 12050.
- ¹⁸² Flores S, Choi J, Alex B et al: Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. *J Sex Med* 2011; **8**: 72031.
- ¹⁸³ Ganabathi K, Dmochowski R, Zimmern PE et al: Peyronie's disease: surgical treatment based on penile rigidity. *J Urol* 1995; **153**: 1662.
- ¹⁸⁴ Gelbard MK and Hayden B: Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts. *J. Urol* 1991; **145**: 772.
- ¹⁸⁵ Goyal NK, Kumar A, Das SK et al: Experience with plaque excision and dermal grafting in the surgical treatment of Peyronie's disease. *Singapore Med J* 2008; **49**: 10805.
- ¹⁸⁶ Green R Jr and Martin DC: Treatment of Peyronie's disease by dermal grafting. *Plast Reconstr Surg* 1979; **64**: 2208.
- ¹⁸⁷ Hall WT and Turner RW: Experience with Devine-Horton dermal patch graft for Peyronie's disease. *Urology* 1977; **9**: 4407.
- ¹⁸⁸ Hatzichristodoulou G, Gschwend JE and Lahme S: Surgical therapy of Peyronie's disease by partial plaque excision and grafting with collagen fleece: Feasibility study of a new technique. *Int J Impot Res* 2013; **25**: 183.
- ¹⁸⁹ Hauck EW, Bschiepfer T, Diemer T et al: Long-term results of plaque thinning with carbide burs, small incisions, and venous grafting for correcting complex penile curvature in Peyronie's disease: poor results of an "ideal" approach. *J Urol* 2002; **167**: 52070.
- ¹⁹⁰ Helal MA, Lockhart JL, Sanford E et al: Tunica vaginalis flap for the management of disabling Peyronie's disease: surgical technique, results, and complications. *Urology* 1995; **46**: 3390.
- ¹⁹¹ Hicks CC, O'Brien DP 3rd, Bostwick J 3rd et al: Experience with the Horton-Devine dermal graft in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1978; **119**: 4504.

-
- ¹⁹² Horton CE, Sadove RC and Devine CJ Jr: Peyronie's disease: *Ann Plast Surg* 1987; **18**: 2122.
- ¹⁹³ Hsu GL, Hsieh CH, Wen HS et al: Outpatient surgery for penile venous patch with the patient under local anesthesia. *J Androl* 2003; **24**: 135.
- ¹⁹⁴ Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH et al: Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. *J Androl* 2007; **28**: 1186.
- ¹⁹⁵ Irani D, Zeighami SH and Khezri AA: Results of dermal patch graft in the treatment of Peyronie's disease. *Urol J* 2004; **1**: 2103.
- ¹⁹⁶ John T, Bandi G and Santucci R: Porcine small intestinal submucosa is not an ideal graft material for Peyronie's disease surgery. *J Urol* 2006; **176**: 31025.
- ¹⁹⁷ Kadioglu A, Tefekli A, Usta M et al: Surgical treatment of Peyronie's disease with incision and venous patch technique. *Int J Impot Res* 1999; **11**: 275.
- ¹⁹⁸ Kalsi J, Minhas S, Christopher N et al: The results of plaque incision and venous grafting (Lue procedure) to correct the penile deformity of Peyronie's disease. *BJU Int* 2005; **95**: 71029.
- ¹⁹⁹ Kalsi JS, Christopher N, Ralph DJ et al: Plaque incision and fascia lata grafting in the surgical management of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006; **98**: 1110.
- ²⁰⁰ Kargi E, Yesilli C, Hosnuter M et al: Relaxation incision and fascia lata grafting in the surgical correction of penile curvature in Peyronie's disease. *Plast Reconstr Surg* 2004; **113**: 1254.
- ²⁰¹ Knoll LD: Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology* 2001; **57**: 4753.
- ²⁰² Kondas J, Dioszeghy G, Konder G et al: Plaque excision and dermal graft in the surgical treatment of plastic induration of the penis (Peyronie's disease). *Int Urol Nephrol* 1998; **30**: 3321.
- ²⁰³ Kovac JR and Brock GB: Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal, pericardial, and small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2007; **4**: 51500.
- ²⁰⁴ Kozacioglu Z, Degirmenci T, Gunlusoy B et al: Effect of tunical defect size after Peyronie's plaque excision on postoperative erectile function: do centimeters matter? *Urology* 2012; **80**: 51051.
- ²⁰⁵ Lahme S, Gotz T and Bichler KH: Collagen fleece for defect coverage following plaque excision in patients with Peyronie's disease. *Eur Urol* 2002; **41**: 4401.
- ²⁰⁶ Lee EW, Shindel AW and Brandes SB: Small intestinal submucosa for patch grafting after plaque incision in the treatment of Peyronie's disease. *Int Braz J Urol* 2008; **34**: 2191.
- ²⁰⁷ Levine LA and Estrada CR: Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol* 2003; **170**: 12359.
- ²⁰⁸ Levine LA, Greenfield JM and Estrada CR: Erectile dysfunction following surgical correction of

-
- Peyronie's disease and a pilot study of the use of sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; **2**: 2241.
- ²⁰⁹ Lucan M: Surgical treatment of Peyronie's disease (experience with excision and synthetic graft insertion). *Magyar Urologia* 1997; **9**: 111.
- ²¹⁰ Lue TF and El-Sakka AI: Lengthening shortened penis caused by Peyronie's disease using circular venous grafting and daily stretching with a vacuum erection device. *J Urol* 1999; **161**: 41141.
- ²¹¹ Medgyesi S: Surgical treatment of induratio penis plastica (Peyronie's disease) with a corpus cavernosum graft. *Br J Plast Surg* 1979; **32**: 2129.
- ²¹² Melman A and Holland TF: Evaluation of the dermal graft inlay technique for the surgical treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1978; **120**: 4421.
- ²¹³ Metin A, Kayigil O and Ahmed SI: Plaque incision and venous patch grafting for Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol* 2002; **34**: 2223.
- ²¹⁴ Montorsi F, Salonia A, Maga T: Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol* 2000; **163**: 61704.
- ²¹⁵ Mulhall J, Anderson M and Parker M: A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med* 2005; **2**:132.
- ²¹⁶ Nikoobakht MR, Mehrsai A, Pourmand GH et al: Management of Peyronie's disease by dermal grafting. *Urol J* 2004; **1**: 299.
- ²¹⁷ Palomar JM, Halikiopoulos H and Thomas R: Evaluation of the surgical management of Peyronie's disease. *J Urol* 1980; **123**: 5680.
- ²¹⁸ Perovic SV and Djinojic RP: Current surgical management of severe peyronie's disease. *Arch Esp Urol* 2010; **63**: 9755.
- ²¹⁹ Porena M, Mearini L, Mearini E et al: Peyronie's disease: corporoplasty using saphenous vein patch graft. *Urol Int* 2002; **68**: 291.
- ²²⁰ Radopoulos D, Vakalopoulos I and Thanos P: Preputial graft in penile curvature correction: preliminary results. *Int J Impot Res* 2009; **21**: 182.
- ²²¹ Rigaud G and Berger RE: Corrective procedures for penile shortening due to Peyronie's disease. *J Urol* 1995; **153**: 2368.
- ²²² Salem EA, Elkady EH, Sakr A et al: Lingual mucosal graft in treatment of Peyronie Disease. *Urology* 2014; **84**: 1374.
- ²²³ Sampaio JS and Passarinho A: Surgical correction of severe Peyronie's disease without plaque excision. A new approach. *Eur Urol* 1989; **16**: 6460.

-
- ²²⁴ Sampaio JS, Passarinho A, Oliveira AG et al: Surgical correction of severe Peyronie's disease without plaque excision. *Eur Urol* 1992; **22**: 2130.
- ²²⁵ Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R et al: Long-term results of the surgical treatment of Peyronie's disease with Egydio's technique: a European multicentre study. *Asian J Androl* 2011; **13**: 6842.
- ²²⁶ Schiffman ZJ, Gursel EO and Laor E: Use of Dacron patch graft in Peyronie disease. *Urology* 1985; **25**: 38.
- ²²⁷ Schwarzer JU, Muhlen B and Schukai O: Penile corporoplasty using tunica albuginea free graft from proximal corpus cavernosum: a new technique for treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol* 2003; **44**: 6720.
- ²²⁸ Shiohvili TJ and Kakonashvili AP: The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. *Eur Urol* 2005; **48**: 1129.
- ²²⁹ Simonato A, Gregori A, Varca V et al: Penile dermal flap in patients with Peyronie's disease: long-term results. *J Urol* 2010; **183**: 31065.
- ²³⁰ Sampaio JS, Fonseca J, Passarinho A et al: Peyronie's disease: surgical correction of 40 patients with relaxing incision and duramater graft. *Eur Urol* 2002; **41**: 5551.
- ²³¹ Staerman F, Pierrelvecin J, Ripert T et al: Medium-term follow-up of plaque incision and porcine small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2010; **22**: 6343.
- ²³² Teloken C, Grazziotin T, Rhoden E et al: Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. *J Urol* 2000; **164**: 1107.
- ²³³ Teodosio Da Ros C, Graziottin TM, Ribeiro E et al: Long-term follow-up of penile curvature correction utilizing autologous albugineal crural graft. *IBJU*; **38**: 242.
- ²³⁴ Treiber U and Gilbert P: Surgical treatment of Peyronie's disease. *Urol Int* 1991; **47**: 4240.
- ²³⁵ Usta MF, Bivalacqua TJ, Sanabria J et al: Patient and partner satisfaction and long-term results after surgical treatment for Peyronie's disease. *Urology* 2003; **62**: 1105.
- ²³⁶ Wild RM, Devine CJ Jr and Horton CE: Dermal graft repair of Peyronie's disease: survey of 50 patients. *J Urol* 1979; **121**: 147.
- ²³⁷ Yuanyuan M, Ning S, Yang W et al: Testicular tunical vaginalist patch grafting for the treatment of Peyronie's disease. *Cell Biochem Biophys* 2015; **71**: 1117.
- ²³⁸ Yurkanin JP, Dean R and Wessells H. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. *J Urol* 2001; **166**: 51769.
- ²³⁹ Zucchi A, Silvani M, Pastore AL et al: Corporoplasty using buccal mucosa graft in Peyronie Disease: Is it a first choice? *Urology* 2015; In press.

-
- ²⁴⁰ Austoni E, Colombo F, Romano AL et al: Soft prosthesis implant and relaxing albugineal incision with saphenous grafting for surgical therapy of Peyronie's disease: a 5-year experience and long-term follow-up on 145 operated patients. *Eur Urol* 2005; **47**: 2223.
- ²⁴¹ Carson CC: Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 1998; **10**: 2125.
- ²⁴² Chaudhary M, Sheikh N, Asterling S et al: Peyronie's disease with erectile dysfunction: penile modeling over inflatable penile prostheses. *Urology* 2005; **65**: 4760.
- ²⁴³ Chung E, Solomon M, Deyoung L et al: Comparison between AMS 700 CX and Coloplast Titan Inflatable Penile Prosthesis for Peyronie's Disease Treatment and Remodeling: Clinical Outcomes and Patient Satisfaction. *J Sex Med.* 2012; **10**: 2855.
- ²⁴⁴ DiBlasio CJ, Kurta JM, Botta S et al: Peyronie's disease compromises the durability and component-malfunction rates in patients implanted with an inflatable penile prosthesis. *BJU Int* 2010; **106**: 5691.
- ²⁴⁵ Djordjevic ML and Kojovic V: Penile prosthesis implantation and tunica albuginea incision without grafting in the treatment of Peyronie's disease with erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2013; **15**: 3391.
- ²⁴⁶ Eigner EB, Kabalin JN and Kessler R: Penile implants in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1991; **145**: 169.
- ²⁴⁷ Egydio PH: Surgical treatment of Peyronie's disease: choosing the best approach to improve patient satisfaction. *Asian J Androl* 2008; **10**: 1158.
- ²⁴⁸ Egydio PH, Kuehhas FE and Sansalone S: Penile length and girth restoration in severe Peyronie's disease using circular and longitudinal grafting. *BJU Int* 2013; **111**: BE213.
- ²⁴⁹ Garaffa G, Minervini A, Christopher NA et al: The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. *BJU Int* 2011; **108**: 71152.
- ²⁵⁰ Ghanem HM, Fahmy I and el-Meliegy A: Malleable penile implants without plaque surgery in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 1998; **10**: 3171.
- ²⁵¹ Grasso M, Lania C, Fortuna F et al: Evaluation of post-operative residual function of corpora cavernosa after soft penile prosthesis implant for Peyronie's disease. *Arch Ital Urol Androl* 2006; **78**: 249.
- ²⁵² Grasso M, Lania C, Fortuna F et al: Preservation of cavernosal erectile function after soft penile prosthesis implant in Peyronie's disease: long-term followup. *Adv Urol* 2008; Epub Dec 2.
- ²⁵³ Knoll LD, Furlow WL and Benson RC Jr: Management of Peyronie disease by implantation of inflatable penile prosthesis. *Urology* 1990; **36**: 5406.
- ²⁵⁴ Levine LA and Dimitriou RJ: A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000; **12**: 3147.

-
- ²⁵⁵ Levine LA, Benson J and Hoover C: Inflatable penile prosthesis placement in men with Peyronie's disease and drug-resistant erectile dysfunction: A single-center study. *J Sex Med* 2010; **7**: 113775.
- ²⁵⁶ Malloy TR, Wein AJ and Carpiello VL: Advanced peyronie's disease treated with the inflatable penile prosthesis. *J Urol* 1981; **125**: 3327.
- ²⁵⁷ Marzi M, Zucchi A, Lombi R et al: Implant surgery in Peyronie's disease. *Urol Int* 1997; **58**: 2113.
- ²⁵⁸ Montague DK, Angermeier KW, Lakin MM et al: AMS 3-piece inflatable penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease: comparison of CX and Ultrex cylinders. *J Urol*. 1996; **156**: 1633.
- ²⁵⁹ Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F et al: Patient-partner satisfaction with semirigid penile prostheses for Peyronie's disease: a 5-year followup study. *J Urol* 1993; **150**: 1819.
- ²⁶⁰ Montorsi F, Guazzoni G, Trimboli F et al: Clinical reliability of three-piece inflatable implants for Peyronie's disease induced erectile dysfunction. *Acta Urologica Italica* 1995; **9**: 14.
- ²⁶¹ Montorsi F, Guazzoni G, Barbieri L et al: AMS 700 CX inflatable penile implants for Peyronie's disease: functional results, morbidity, and patient-partner satisfaction. *Int J Impot Res* 1996; **8**: 281.
- ²⁶² Montorsi F, Salonia A, Maga T et al: Reconfiguration of the severely fibrotic penis with a penile implant. *J Urol* 2001; **166**: 51782.
- ²⁶³ Morganstern SL: Long-term experience with the AMS 700CX inflatable penile prosthesis in the treatment of Peyronie's disease. *Tech Urol* 1997; **3**: 286.
- ²⁶⁴ Rahman NU, Carrion RE, Bochinski D et al: Combined penile plication surgery and insertion of penile prosthesis for severe penile curvature and erectile dysfunction. *J Urol* 2004; **171**: 12346.
- ²⁶⁵ Raz S, Dekernion JB y Kaufman JJ: Surgical treatment of Peyronie's disease: a new approach. *J Urol* 1977; **117**: 5598.
- ²⁶⁶ Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R et al: Simultaneous penile lengthening and penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease, refractory erectile dysfunction, and severe penile shortening. *J Sex Med* 2012; **9**: 1316.
- ²⁶⁷ Subrini L: Surgical treatment of Peyronie's disease using penile implants: survey of 69 patients. *J Urol* 1984; **132**: 147.
- ²⁶⁸ Wilson SK, Cleves MA y Delk JR 2nd: Long-term followup of treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol* 2001; **165**: 3825.
- ²⁶⁹ Wilson SK, Cleves MA y Delk JR 2nd: A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol* 1994; **152**: 41121.
- ²⁷⁰ Zucchi A, Silvani M and Pecoraro S: Corporoplasty with small soft axial prostheses (VIRILIS I(R)) and bovine pericardial graft (HYDRIX(R)) in Peyronie's disease. *Asian J Androl* 2013; **15**: 2275.

-
- ²⁷¹ Akkus E, Carrier S, Rehman J et al: Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994; **44**: 2291.
- ²⁷² Akman T, Sanli O, Uluocak N et al: The most commonly altered type of Peyronie's disease deformity under oral colchicine treatment is lateral curvature that mostly shifts to the dorsal side. *Andrologia* 2011; **43**: 128.
- ²⁷³ Cakan M, Demirel F, Aldemir M et al: Does smoking change the efficacy of combination therapy with vitamin E and colchicines in patients with early-stage Peyronie's disease? *Arch Androl* 2006; **52**: 121.
- ²⁷⁴ Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Regueiro Lopez JC et al: Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int* 2003; **91**: 6522.
- ²⁷⁵ Kadioglu A, Tefekli A, Koksall T et al: Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000; **12**: 169.
- ²⁷⁶ Smith JF, Shindel AW, Huang YC et al: Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl* 2011; **13**: 2322.
- ²⁷⁷ Weidner W, Hauck EW and Schnitker J: Peyronie's Disease Study Group of Andrological Group of German, U. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 2005; **47**: 4530.
- ²⁷⁸ Carson CC: Potassium para-aminobenzoate for the treatment of Peyronie's disease: is it effective? *Tech Urol* 1997; **3**: 3135.
- ²⁷⁹ Safarinejad MR: Safety and efficacy of coenzyme Q10 supplementation in early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Int J Impot Res* 2010; **22**: 5298.
- ²⁸⁰ Fitch WP3rd, Easterling WJ, Talbert RL et al: Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease--a placebo-controlled pilot study. *J Sex Med* 2007; **4**: 2477.
- ²⁸¹ Riedl CR, Sternig P, Galle G y otros: Liposomal recombinant human superoxide dismutase for the treatment of Peyronie's disease: a randomized placebo-controlled double-blind prospective clinical study. *Eur Urol* 2005; **48**: 4656.
- ²⁸² Riedl CR, Plas E, Vorauer K et al: Pilot study on liposomal recombinant human superoxide dismutase for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2001; **40**: 3343.
- ²⁸³ Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL et al: A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *J Urol* 2004; **171**: 41605.
- ²⁸⁴ Kokab A, Wylie K, Allen P et al: Structured self-rated response to iontophoresis with verapamil and dexamethasone in Peyronie's disease. *Adv Urol* 2014; **2014**; Epub Apr 3.

-
- ²⁸⁵ Di Stasi SM, Giannantoni A, Capelli G et al: Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *BJU Int* 2003; **91**:825.
- ²⁸⁶ Tuygun C, Ozok UH, Gucuk A et al: The effectiveness of transdermal electromotive administration with verapamil and dexamethasone in the treatment of Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol* 2009; **41**: 1113.
- ²⁸⁷ Montorsi F, Salonia A, Guazzoni G et al: Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: preliminary results. *J Androl* 2000; **21**: 185.
- ²⁸⁸ Bartsch G, Menander-Huber KB, Huber W et al: Orgotein a new drug for the treatment of Peyronie's disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1981; **4**: 2250.
- ²⁸⁹ Gustafson H, Johansson B and Edsmyr F: Peyronie's disease: experience of local treatment with Orgotein. *Eur Urol* 1981; **7**: 6346.
- ²⁹⁰ Lenk S and Schonberger B: Penile deviation--our therapeutic concept. *Acta Chir Hung* 1994; **34**: 189.
- ²⁹¹ Soh J, Kawauchi A, Kanemitsu N et al: Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med* 2010; **7**: 113743.
- ²⁹² Morales A and Bruce AW: The treatment of Peyronie's disease with parathyroid hormone. *J Urol* 1975; **114**: 6901.
- ²⁹³ Winter CC and Khanna R: Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol* 1975; **114**: 6898.
- ²⁹⁴ Lamprakopoulos A, Zorzos I and Lykourinas M: The use of betamethasone and hyaluronidase injections in the treatment of Peyronie's disease. *Scand J Urol Nephrol* 2000; **34**: 6355.
- ²⁹⁵ Pavone C, Napoli G, Caruana G et al: Safety and tolerability of local treatment with iloprost, a prostacyclin analogue, in patients with Peyronie's disease: a phase I study. *BJU Int* 2012; **110**: 1117.
- ²⁹⁶ Riedl CR, Plas E, Engelhardt P et al: Iontophoresis for treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 2000; **163**: 195.
- ²⁹⁷ Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A et al: Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002; **89**: 9895.
- ²⁹⁸ Novak TE, Bryan W, Templeton L et al: Combined intralesional interferon alpha 2B and oral vitamin E in the treatment of Peyronie's disease. *J La State Med Soc* 2001; **153**: 7358.
- ²⁹⁹ Abern MR, Larsen S and Levine LA: Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2012; **9**: 1288.
- ³⁰⁰ Culha M, Mutlu N, Acar O et al: Patient-partner satisfaction with intracavernous medication supported with oral agents in selected cases of Peyronie's disease. A ten-month follow-up study. *Int Urol Nephrol* 1999; **31**: 2257.

-
- ³⁰¹ Miller HC and Ardizzone J: Peyronie disease treated with ultrasound and hydrocortisone. *Urology* 1983; **21**: 584.
- ³⁰² Gontero P, Di Marco M, Giubilei G et al: Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. *J Sex Med.* 2009; **6**: 2558.
- ³⁰³ Levine LA, Newell M and Taylor FL: Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *J Sex Med* 2008; **5**: 61468.
- ³⁰⁴ Martinez-Salamanca JI, Egui A, Moncada I. et al: Acute phase Peyronie's disease management with traction device: A nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med* 2014; **11**: 506.
- ³⁰⁵ Raheem AA, Garaffa G, Raheem TA et al: The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int* 2010; **106**: 1178.
- ³⁰⁶ Hellstrom WJG, Feldman R, Rosen RC et al: Bother and distress associated with Peyronie's Disease: Validation of the Peyronie's Disease Questionnaire. *J Urol* 2013; **190**: 637.
- ³⁰⁷ Coyne KS, Currie BM, Thompson CL et al: The test-retest reliability of the Peyronie's Disease Questionnaire. *J Sex Med* 2015; **12**: 543.