

## Enfermedad de La Peyronie

### Peyronie's disease

Dr. Gueglio Guillermo.

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de La Peyronie (ELP) ha sido definida como la induración plástica del pene o de los cuerpos cavernosos. Sin embargo, desde hace mucho tiempo se sabe que la que realmente está afectada es la túnica albugínea que recubre a dichos cuerpos.

La historia ha sido muy generosa con *Françoise Gigot de La Peyronie*, pues su publicación en 1743 no sólo no fue la primera sino que además no estaba del todo en lo cierto al titularse "Sobre algunos obstáculos que se oponen a la eyaculación natural del semen"<sup>1</sup>. Existen documentos que demuestran que la misma entidad ya había sido descrita anteriormente por *Theoderico* de Bologna (1270), *Wilhem* de Salieta (1476), *Andreas Vesalio* (1543), *Gabrielle Falopio* (1561), *Arantius* (1579) y *Nicolas Tulpius* (1641).

Habiendo transcurridos 264 años desde aquella publicación la enfermedad sigue siendo un enigma. Aún hoy todavía no está claramente establecido por qué se produce, cómo se produce y cómo se la puede tratar exitosamente. En las próximas páginas se intentarán actualizar datos epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos que permitan comprender mejor esta intrigante afección. Muchos de los conceptos aquí vertidos han sido tomados, a veces casi textualmente, del libro «Peyronie's Disease: A guide to clinical management» editado por Laurence Levine, 2007, Humana Press, New Jersey.

#### EPIDEMIOLOGÍA

Desgraciadamente no existen a la fecha de redactar este artículo trabajos epidemiológicos serios, con grandes poblaciones, internacionales, que hayan evaluado la verdadera prevalencia (proporción de la población estudiada que en un determinado momento presenta la afección) y la real incidencia (nuevos casos en un período determinado en relación con el tamaño de la población estudiada) de esta afección.

Existen 2 trabajos transversales confiables. Uno de ellos es el de *Lindsay y col.*<sup>2</sup> quienes describen una incidencia de 25,7/100.000 habit./año y una prevalencia de 390/100.000 habit. (0,39%). Estiman que en ese año (1991) había en los Estados Unidos de América 423.000 hombres con ELP y que cada año se agregan 32.000 nuevos casos. También calcularon que la tasa de diagnóstico pasó de 13,6 a 24,6 en 35 años. En este estudio la edad media al diagnóstico fue de 53 años (19-83) siendo la década más afectada la que va de los 50 a los 59 años (66% de los casos). El otro estudio considerable es el de *Sommer y col.* (2002)<sup>3</sup> quienes encontraron que el 3,2% de los hombres que contestaron un cuestionario escrito eran portadores de la enfermedad. Destacan una relación estadísticamente significativa de la ELP con diabetes (DBT) y con el uso de  $\beta$ -bloqueantes.

Servicio de Urología,  
Hospital Italiano de Buenos Aires,  
Argentina.  
guillermo.gueglio@hospitalitaliano.org.ar

En estudios hechos sobre poblaciones que consultaron al urólogo en el marco de campañas para rastreo de cáncer de próstata, *Rhoden y col.* en Brasil hallaron una prevalencia de 3,67%.<sup>4</sup> En otro estudio similar *Mulhall y col.* encuentran una prevalencia de 8,9% de pacientes con placas palpables.<sup>5</sup> En este estudio la asociación de ELP con hipertensión arterial (HTA) y DBT fue significativa.

Sin lugar a dudas la aparición de los inhibidores de fosfo-diesterasa 5 (iPDE 5) ha impactado e impactará en la epidemiología de la ELP. Por un lado, es probable que parte del incremento en la detección se deba al uso de estos fármacos que en muchos casos devuelven la erección a pacientes que tal vez hacía años que no tenían una rigidez completa o directamente no tenían erección. Por otro lado, si se asume que esta afección es más frecuente en los mayores de 50 años en donde la rigidez de la erección tiende a ser menor y por lo tanto el pene más vulnerable a los traumatismos coitales, es dable de pensar que en el futuro el número de nuevos pacientes con ELP debería disminuir o por lo menos no seguir en aumento tal como ocurre en la actualidad.

Otro aspecto interesante de esta entidad es el racial. En un trabajo publicado en 2001 el grupo de *Wayne Hellstrom* en Nueva Orleans encontró que el 77,6% de los casos diagnosticados eran individuos caucásicos, 9,4% eran afro-americanos y 2,9% eran hispanos.<sup>6</sup>

En el anteriormente mencionado estudio de *Rhoden* las cifras fueron 88,6% para pacientes de raza caucásica y 11,4% para afro-americanos.<sup>4</sup> Cuál es la causa de esta distribución se desconoce, pero podría explicarse mediante cierta predisposición genética racial (ver más adelante).

Otra arista curiosa de la ELP es su evolución natural. En el primer trabajo donde se siguió a los pacientes afectados por 5 años, *Gelbard*<sup>7</sup> informó que 13% de los pacientes se resuelven solos espontáneamente, 47% se mantienen estables y 40% empeoran, siempre tomando como punto de partida el momento de la primera consulta. Sostiene que se oponen a la resolución espontánea un tiempo de evolución mayor de 2 años, la presencia de una curvatura mayor de 45 grados, placas calcificadas y la presencia concomitante de enfermedad de Dupuytren (retracción de la aponeuosis palmar).

*Lania y col.* controlaron por 5 años a 125 pacientes sexualmente activos y no les indicaron tratamiento alguno. Observaron que los pacientes menores de 50 años son más proclives a desarrollar enfermedades más agresivas y con menor tendencia a la estabilización que los mayores de 50 años. Esto determina que en los adultos menores de 50 años la chance de requerir tratamiento quirúrgico sea mayor.<sup>8</sup>

Siempre se dice que la ELP es una afección de los adultos mayores; sin embargo, esto no es enteramente cierto. El paciente más joven reportado en la literatura fue de 19 años. El porcentaje de pacientes con ELP que tienen menos de 40 años es del 9,9%;<sup>2</sup> sin embargo, para *Levine* es del 4,8%.<sup>9</sup> La mayoría de los pacientes jóvenes consulta en la fase aguda y es el dolor en la erección lo que los acerca al urólogo. La disfunción eréctil en los jóvenes es menos prevalente (21%) que en la población general de pacientes afectados por ELP en que puede llegar hasta el 84% según distintas series.

En lo que hace a la asociación de ELP con otras comorbilidades los datos son muy variables y a veces contradictorios. Las que forman parte del elenco estable son la DBT, HTA, hipercolesterolemia y traumatismo coital. En los pacientes con historia de instrumentación uretral el riesgo de desarrollar una placa fibrosa albugínea es 16 veces mayor que en la población general.<sup>10</sup> En aquellos que padecieron una uretritis el riesgo se multiplica por 3,1 y por 5 en los pacientes con hiperuricemia o con lipomas. Curiosamente, se ha observado que las parejas de los pacientes con ELP tienen una chance 3,7 veces mayor de presentar una inflamación pelviana y 2,5 veces mayor de padecer mio-fibromas uterinos o intervenciones quirúrgicas ginecológicas.<sup>10</sup>

En conclusión, se podría decir que la enfermedad de La Peyronie es más frecuente de lo que se piensa. Su prevalencia actual es del 4 al 7%, lo cual la iguala con la diabetes o la litiasis urinaria y pareciera aumentar cada vez más, probablemente debido al uso de iPDE 5 que permite retomar la actividad sexual con mayor rigidez a varones añosos. De todos modos, es probable que exista un subregistro de casos posiblemente por negativa a acudir al especialista motivado esto por factores culturales/personales.

## FISIOPATOLOGÍA

Desde hace muchos años se vienen proponiendo diversas teorías o hipótesis que intentan explicar cuál es el origen preciso de la enfermedad de La Peyronie. Sin embargo, aún hoy éste no ha sido totalmente dilucidado. Las siguientes son una síntesis de las investigaciones más recientes, pero de todos modos ninguna de ellas llena todos los casilleros.

*Trauma:* Desde los trabajos de *Devine y col.*<sup>11</sup> se sabe que en la mayoría de las ocasiones el traumatismo sobre un pene erecto es el evento iniciador. A veces los pacientes tienen recuerdo de un traumatismo puntual (10-20% de los casos), pero generalmente no recuerdan haber vivido tal situación. Cuando está presente es más frecuente que el traumatismo haya sido con la mujer en la posición su-

perior. Es importante destacar que el coito anal muchas veces está presente como impensado antecedente, sin embargo nunca ha sido reportado en la literatura internacional.<sup>12</sup> Las fuerzas que se ponen en juego durante una relación sexual determinan una delaminación de la túnica albugínea (se separa la capa externa formada por fibras longitudinales de la más interna compuesta por fibras circulares). En el espacio entre ambas capas ocurre un daño vascular con aparición de microhemorragias, depósito de fibrina y activación y proliferación de citocinas pro-fibróticas (TGF- $\beta_1$ ) todo lo cual determina un proceso de cicatrización aberrante<sup>13-14</sup>. El colágeno tipo I (más elástico) es reemplazado por el tipo III y de esta forma queda configurada la placa. La pregunta que surge espontáneamente es ¿por qué si la gran mayoría de los hombres mantiene relaciones sexuales tan sólo un porcentaje menor desarrolla la enfermedad? Obviamente la respuesta precisa no existe aún, pero actualmente se tiende a pensar que el traumatismo sólo no alcanza para generar la enfermedad y que tal vez se trate de la suma del traumatismo peniano con una albugínea enferma en un individuo genéticamente predispuesto lo que finalmente determina la aparición de la enfermedad.

*Fallas en la degradación de la fibrina: Somers y Dawson*<sup>15</sup> fueron los primeros en proponer que la acumulación de fibrina era la responsable de la formación de la placa. La albugínea relativamente avascular fracasa en su intento de degradar la fibrina depositada entre sus capas luego de ocurridas las microhemorragias. La fibrina provoca una profunda reacción desmoplásica que como ya fue dicho determina la formación de la placa. En estudios con técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) se ha podido demostrar que la fibrina está presente en el 95% de los tejidos obtenidos de las placas, mientras que estaba ausente de los tejidos control.<sup>15</sup> Es por esta razón que en la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) ahora intentan reproducir la enfermedad en un modelo animal inyectando fibrina en la albugínea de las ratas. Si bien esta hipótesis es interesante nos dice poco acerca de la cascada de eventos que llevan a que la fibrina se deposite en la túnica albugínea y por qué fracasa su degradación.

*Alteraciones del colágeno:* Pensar que una alteración colágena es la clave para entender la fisiopatología de la ELP es absolutamente razonable, ya que en definitiva se trata de una cicatriz de la túnica albugínea.<sup>16</sup> La proliferación y desorganización de las fibras colágenas, así como la disminución de las fibras elásticas abonan esta teoría<sup>17</sup>. En general, el proceso es muy similar al de la

cicatrización; sin embargo, lo que parece estar comprometido es el conjunto de señales biológicas que ponen fin a este proceso. Está bien establecido que cuatro son los eventos que se disparan cuando se produce un daño tisular: activación de monocitos, macrófagos y plaquetas; liberación de citocinas y factores de crecimiento; reclutamiento y liberación de fibroblastos y aumento en la síntesis y disminución en la degradación de la matriz extracelular (ECM). En todo este escenario desempeñan una función de capital importancia un grupo de colagenasas denominado metaloproteinasas de la matriz (MMPs)<sup>18-19</sup> de las cuales la 1, 8 y 13 parecen ser las que están más involucradas en el proceso de la cicatrización normal. De no menor importancia es el papel de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) que son proteínas que inhiben a las MMPs y su rol sería determinante para que el proceso normal de cicatrización se torne aberrante. El nivel de TIMPs se encuentra muy aumentado en la placa de ELP en comparación al de la albugínea peri-placa. Consecuentemente el nivel de MMPs se encuentra disminuido en la placa.

De todos modos aún no está establecido si los mencionados cambios son los responsables de la formación de la placa o son simplemente una respuesta fibrótica ante la injuria tisular.

*Predisposición genética. Inmunidad:* El hecho de que la gran mayoría de los pacientes afectados de ELP sean caucásicos ha hecho suponer la existencia de cierta predisposición genética. También se ha visto que existe una cierta predisposición familiar a padecer la enfermedad. Ésta ha sido demostrada en el 1,9% de los pacientes con ELP<sup>20</sup>. Numerosos reportes sugieren una estrecha relación con los antígenos de leucocitos humanos (HLA). *Ralph*<sup>21</sup> encontró una significativa asociación con el HLA-B27, sin embargo, no halló similar relación con otros HLA. *Schiavino*<sup>22</sup> demostró que el 76% de los pacientes con ELP tienen por lo menos un test inmunológico anormal, 48% presentan alteraciones en la inmunidad mediada por linfocitos T y 38% tienen marcadores para enfermedad autoinmune. En su trabajo, *Ralph* investigó el suero de 100 pacientes en busca de anticuerpos circulantes, pero sus resultados fueron negativos; sin embargo, halló depósitos de inmunocomplejos M en el tejido de la placa, así como linfocitos T en la túnica albugínea. Pareciera que el fenómeno tiende a ser más a nivel local, en la túnica albugínea, que a nivel sistémico.

*Infección:* A partir del modelo de enfermedad ateromatosa y de la probada relación existente entre la infección por citomegalovirus (CMV) y aterosclerosis<sup>23,24</sup> se hi-

potetizó que la ELP podría tener también un origen infeccioso. Se ha sugerido que el virus podría ser el disparador de la cascada de eventos pro-fibróticos que llevan a la formación de la placa sin permanecer en el lugar (este mecanismo se denomina *hit-and-run*). Se pensó que un traumatismo peniano en una albugínea infiltrada por un virus "dormido" en un individuo genéticamente predispuesto sería la combinación de factores que podrían concurrir para el desarrollo de la placa. Utilizando análisis de PCR para detectar ADN de una gran variedad de virus, *Mulhall* no logró resultados positivos.

En la actualidad, con la tecnología existente en centros de investigación de primera línea, no existen evidencias científicas de peso que avalen la teoría infecciosa.

**Radicales libres:** La generación de radicales libres (RL) es inexorable siempre que estén dadas las condiciones locales, tales como las que se originan cuando hay trauma, inflamación y/o fibrosis. Se ha postulado que la generación de RL tendría un lugar en el desarrollo de la ELP<sup>25</sup>. Los radicales libres incluyen 2 tipos de especies: las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los intermedios reactivos de nitrógeno (RNIs).

Los ROS incluyen al anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y al anión hidroxilo ( $OH^-$ ). Los RNIs incluyen al óxido nítrico (ON) y al peroxinitrito ( $OONO^-$ ). La presencia de estos radicales libres se denomina estrés oxidativo. Se piensa que la presencia de radicales libres genera una sobre-expresión de genes pro-fibróticos, así como también del gen de la óxido nítrico sintetasa, la cual produce ON en demasía tornándolo tóxico<sup>25</sup>.

La teoría del estrés oxidativo es la base racional sobre la cual se fundamenta el tratamiento con antioxidantes (vitamina E); sin embargo, dados los pobres resultados que con ellos se obtienen en la ELP, es indudable que faltan todavía más y mejores estudios para definir cuál es la función exacta que los RL desempeñan en la génesis de la ELP.

**Citokinas:** Las citokinas son sustancias que modifican la proliferación celular. Pueden ser pro-inflamatorias (interleukinas), anti-fibróticas (interferón) o pro-fibróticas tales como como el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ , el Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  ( $TGF-\beta_1$ ), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF). Todas estas producen un incremento de la síntesis colágena a partir de los fibroblastos, así como también un aumento en el índice proliferativo de éstos<sup>26</sup>.

Numerosos trabajos han demostrado la sobre-expresión de citokinas en la ELP<sup>27,28</sup>. *Lue y col.* demostraron la sobre-expresión de  $TGF-\beta_1$  en las placas de ELP<sup>28</sup> y *Mulhall* pudo evidenciar una relación 4:1 del FGF presente en fibroblastos de la placa en comparación con el hallado en fibroblastos obtenidos del prepucio<sup>29</sup>. Todos estos datos no hacen más que avalar la importancia de las citokinas pro-fibróticas en el desarrollo de la placa y abren además una potencial gran ventana en lo que a potencial terapéutico se refiere.

**Alteraciones citogenéticas:** Como ya fuera expresado anteriormente, los dos hechos capitales en la ELP son la sobre-expresión de la matriz extra-celular (colágena) y la proliferación fibroblástica. Los fibroblastos que derivan de la placa tienen índices de proliferación celular más elevados que los de la túnica albugínea normal<sup>26</sup>.

Estudios realizados en fibroblastos de la aponurosis palmar de pacientes con enfermedad de Dupuytren y en fibroblastos de la placa de pacientes con ELP muestran similares alteraciones cromosómicas, principalmente trisomías en los cromosomas 7 y 8<sup>30</sup>. Con técnicas de FISH (*fluorescent in situ hybridization*) se han detectado aneusomías (número anormal de cromosomas) en fibroblastos obtenidos de la placa<sup>31</sup>. Esta aberración cromosómica estaría ya presente en las etapas tempranas de la formación de la placa y podría desempeñar un papel de importancia en la génesis de la misma. Inclusive se ha podido demostrar que fibroblastos obtenidos de un sector de la túnica albugínea del mismo paciente, alejado de la placa, presentan la misma alteración, lo cual sugeriría que es la túnica la que ya está predispuesta a desarrollar la enfermedad<sup>31</sup>. De todos modos pareciera ser que todas estas alteraciones son el resultado (y no la causa) de una cascada de eventos que determinan la inestabilidad cromosómica.

*Yamanaka y col.*<sup>32</sup> investigaron la pérdida de heterociguidad y alteraciones microsatelitales en ADN aislado de las placas y hallaron, en los cromosomas 3, 8 y 9, un 40% de dichas alteraciones en por lo menos un locus, lo cual confirma que la inestabilidad cromosómica es un hecho frecuente en la ELP y que probablemente está mucho más extendida en el genoma fibroblástico que lo que ya se había demostrado previamente.

**Desregulación del ciclo celular:** El ciclo celular está regulado por el gen p53, el cual además tiene funciones de reparación del ADN dañado y apoptosis (muerte celular programada). Cuando el p53 falla o no cumple sus funciones adecuadamente, da lugar a desórdenes proliferativos benignos y malignos<sup>33</sup>. Las células dañadas en lugar de ir a la apoptosis se reproducen y proliferan en

forma desregulada. Se ha podido demostrar una significativamente mayor expresión de p53 en fibroblastos derivados de la placa que en fibroblastos normales<sup>34</sup>.

También se ha observado que ratones de laboratorio con severas inmunodeficiencias desarrollaron tumores al ser inyectados con fibroblastos derivados de la placa. Todos estos hallazgos, por demás interesantes, sugieren que tal vez exista un defecto intrínseco en estas células que explicaría por qué algunos hombres desarrollan la enfermedad y otros no.

*Oxido nítrico sintetasa (NOS) y óxido nítrico:* La enzima encargada de fabricar el óxido nítrico se denomina óxido nítrico sintetasa (o sintasa para algunos autores). Esta enzima tiene 3 isoformas que son la eNOS (endotelial o tipo III), la nNOS (neuronal o tipo I) y la iNOS (inducible o tipo II)<sup>35</sup>. Ésta última puede ser producida por células musculares lisas y macrófagos entre otras células. Su producción es estimulada por citocinas como la interleuquina y el TNF- $\beta$ , interferón y endotoxinas<sup>36</sup>. A niveles supra fisiológicos el ON producido por una iNOS desregulada pasa a ser generador de stress oxidativo. El peroxinitrito es un potente radical libre, pero un pobre vasodilatador. *Bivalacqua* encontró elevados niveles de iNOS y bajos niveles de eNOS en los cuerpos cavernosos de hombres portadores de ELP. En concentraciones normales la iNOS favorece la cicatrización tisular, pero en situaciones anormales genera fibrosis y destrucción tisular<sup>36</sup>.

En resumen, la iNOS puede ser inhibidora del proceso fibrótico o generadora del mismo. Sin dudas en el futuro se escuchará hablar mucho de esta enzima, ya que su manipulación genética puede abrir una amplia variedad de posibilidades terapéuticas.

## EVALUACIÓN

La evaluación de los pacientes con ELP no ha sufrido demasiados cambios en los últimos años. El interrogatorio y el examen físico siguen siendo primordiales para establecer el diagnóstico. La evaluación que puede hacerse de la o las placas con una minuciosa palpación difícilmente pueda ser superada por los estudios radiográficos o ultrasonográficos, de todos modos éstos siguen teniendo su lugar. La ecografía es irremplazable de cara a establecer si existe compromiso del septum intercavernoso, la penografía con técnica mamográfica es muy sensible para detectar calcificaciones y las fotografías, ya sean tomadas por el mismo paciente (autofotografías) o por el médico evaluador luego de un test de erección fármaco-inducida, permiten objetivar con precisión la curvatura si fueron correctamente tomadas siguiendo

las pautas sugeridas por *Kélami*<sup>37</sup>. El uso del transportador para establecer con mayor precisión el ángulo de la desviación en las fotografías puede ser de gran ayuda.

En la Argentina la evaluación ecográfica sigue siendo un problema, ya que no son muchos los ecografistas que saben realmente que es lo que se debe buscar y medir. Frecuentemente sólo se detectan/miden las calcificaciones de la placa y no la placa en sí. Tampoco es infrecuente que se informe a la inversa la localización de la placa (dorsal por ventral y viceversa). Es importante que el urólogo actuante trate que los estudios sean siempre realizados por el mismo profesional, intercambiar opiniones con el mismo, informándole cuáles son los datos imprescindibles que se desean obtener del estudio.

También se ha descrito el uso de la resonancia nuclear magnética para evaluar la placa y sobre todo el área inflamatoria peri-placa.<sup>38</sup>

El monitoreo de la actividad eréctil nocturna realizado con *Rigiscan*<sup>®</sup> es una buena herramienta si se desea documentar el status eréctil del paciente previo a un tratamiento quirúrgico. En los pacientes con enfermedad dorsal en quienes se planea una cirugía de placa con injerto es conveniente la realización de un eco-doppler peniano a fin de establecer la presencia, o no, de colaterales de las arterias dorsales que alimenten a las arterias cavernosas<sup>39</sup>. Esto es importante ya que durante la cirugía, en la disección de las estructuras neuro-vasculares dorsales previa a la sección de la placa, pueden dañarse dichas ramas colaterales y comprometer la función eréctil del paciente. Algunos autores proponen al eco-doppler con drogas vasoactivas como el método ideal de evaluación pre-operatoria, ya que no sólo brinda información morfológica, sino también funcional sobre los mecanismos eréctiles<sup>40</sup>.

Finalmente, el uso de cuestionarios puede ser de utilidad para homogeneizar y estandarizar la evaluación subjetiva del varón con ELP, pero en la Argentina no siempre son correctamente comprendidos por los pacientes.

## TRATAMIENTO MÉDICO

Los tratamientos médicos de la ELP se podrían contar por decenas; sin embargo, cuando hay tantos tratamientos es porque ninguno es razonablemente efectivo. El hecho de que alrededor de un 13% de los pacientes afectados por la enfermedad va a curar espontáneamente<sup>7</sup> ha dado pie a tratamientos de diversa índole cuyos resultados, en la gran mayoría de las veces, no han podido ser reproducidos por otros autores. En 1948 *Scott* y *Scardino*<sup>41</sup> reportaron los resultados beneficiosos del tratamiento de 23 pacientes con ELP empleando vitamina E en dosis de 200-300 mg por día, pero en 1990

Gelbard y col.<sup>7</sup> compararon los resultados entre un grupo tratado con vitamina E y otro solo observado (historia natural) y no hallaron diferencias entre los 2 grupos. No obstante ello aún hoy 9 de cada 10 urólogos siguen indicando dicho tratamiento para el manejo inicial del paciente con ELP. Algo semejante ocurre con todos los otros tratamientos mencionados en la literatura. En la actualidad el único tratamiento médico con nivel de evidencia científica 1 (multicéntrico, prospectivo, randomizado, aleatorizado, doble-ciego y con grupo control) es el publicado por el grupo de Wayne Hellstrom en 2005<sup>42</sup> sobre el uso de interferón  $\alpha$ -2b con inyecciones intra-placa. Allí trataron a 19 hombres con interferón  $\alpha$ -2b en dosis de 50 millones por semana durante 6 semanas alternas y a 20 pacientes con inyecciones intra-lesionales de solución salina. Todos los pacientes fueron evaluados con eco-doppler pre y post-tratamiento. Reportan una mejoría estadísticamente significativa, en comparación con el grupo placebo, del flujo arterial, curvatura, dolor y tamaño de la placa. No pudieron demostrar cambios significativos de la función eréctil.

Los tratamientos intralesionales con bloqueantes cálcicos como el verapamilo<sup>43,44</sup> también han demostrado efectividad. La crítica que se le hace a los estudios que no han demostrado buenos resultados<sup>45</sup> es que el verapamilo fue inyectado peri-placa y no intra-placa. De todos modos faltan estudios multicéntricos, homogeneizados y rigurosamente diseñados. Recientemente Jordan<sup>46</sup> presentó los resultados de 2 estudios empleando inyecciones intra-placa de una mezcla de colagenasas en placas maduras. Si bien el número de pacientes es pequeño, obtuvo interesantes resultados en lo que a desviación, tamaño de la placa y calidad de vida sexual se refiere.

También en el corriente año se ha publicado el primer trabajo<sup>47</sup> utilizando un gel de hidrocortidato de verapamilo al 15% aplicado 2 veces por día durante 9 meses logrando una significativa reducción del dolor, curvatura, tamaño de la placa y una sensible mejora en la calidad de la erección. En este estudio, es interesante destacar que en el grupo placebo hubo muchos pacientes (25%) que experimentaron mejorías tan importantes como en los grupos tratados. Mulhall no cree en esta terapéutica porque sostiene que el fármaco activo no ingresa al interior del tejido enfermo<sup>48</sup>. Esto no hace más que resaltar, una vez más, la capital importancia que tiene en esta enfermedad la necesidad de comparar los resultados contra un grupo control al que no se le haya hecho ninguna otra cosa más que observarlo, acompañando así la evolución natural de la enfermedad.

Otra modalidad terapéutica que parece abrir nuevos caminos es la llamada EMDA (*electromotive drug administration*)<sup>49</sup> en donde se utiliza corriente eléctrica

para lograr que distintos fármacos terapéuticos ingresen al interior de la placa. Sin embargo, y curiosamente, pareciera ser la propia corriente eléctrica la que genera las mejorías más marcadas, independientemente del fármaco que se emplee<sup>50</sup>.

Con respecto al uso de ondas de choque extracorpóreas para intentar "fragmentar" la placa, en estudios comparados<sup>51</sup> se ha podido demostrar que su utilización no tiene ningún impacto significativamente positivo sobre el tamaño de la placa ni de mejoría de la función sexual, por lo tanto debe ser desterrada del arsenal terapéutico de esta afección.

Finalmente en los últimos tiempos han aparecido algunos estudios que reportan acerca de los beneficios con el uso de extensores penianos<sup>52,53</sup>, ya sea como tratamiento de la afección o para evitar la retracción post-operatoria. Los resultados parecen considerables, pero sin dudas hacen falta más y mejores estudios para establecer su real utilidad.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

También aquí la oferta es muy variada, sin embargo existen criterios básicos universales que deberían ser respetados a la hora de tomar una decisión quirúrgica. Uno de ellos es acerca de en qué momento se debe indicar el tratamiento quirúrgico. Al respecto es importante tener en cuenta que la cirugía peniana no está exenta de complicaciones, por lo tanto sólo debería ser indicada la corrección quirúrgica cuando el paciente ya no pueda mantener relaciones sexuales satisfactorias o cuando éstas se hayan convertido más en una fuente de problemas que de placer. Si el paciente a pesar de la curvatura o del acortamiento o de la deformidad puede mantener una actividad sexual normal es conveniente no aconsejarle la corrección quirúrgica. A veces la dificultad no es tanto física sino psicológica, situación que también merece ser considerada por el especialista actuante. Nunca debe ser tratada quirúrgicamente una placa que no esté estabilizada o sea que no debe haber sufrido cambios por un período de por lo menos 6 meses.

Otro aspecto importante es qué tipo de cirugía ofrecerle al paciente. Existe consenso<sup>54</sup> en que son buenos candidatos para una corporoplastia (acortar el lado largo) aquellos pacientes que presentan curvaturas menores a los 60 grados, sin acortamientos importantes (menos de 3 cm) y con buena función eréctil o disfunción leve/moderada que responde a los tratamientos médicos (iPDE5 o drogas vasoactivas intracavernosas). De las múltiples variantes de la operación de Nesbit<sup>55</sup> publicadas, en el Hospital Italiano de Buenos Aires se emplea de preferencia la operación de Yachia<sup>56</sup> por ser simple y

muy efectiva. Dados los malos resultados de la sección de placa e injerto (alargar el lado corto) en los pacientes con placas ventrales, también está indicada la realización de una corporoplastia dorsal, aunque la desviación sea de más de 60 grados y/o el acortamiento sea importante. Los pacientes que presenten curvaturas dorsales o laterales mayores de 60 grados con o sin acortamiento importante y buena función eréctil son candidatos para cirugía de placa e injerto. En caso de placa calcificada es aconsejable la exéresis del sector calcificado. En la actualidad los materiales autólogos (dermis, vena, fascia temporal) tienden a ser reemplazados por materiales tales como el pericardio bovino liofilizado<sup>57</sup> o la submucosa de intestino de cerdo<sup>58</sup>. Estos materiales han demostrado muy buenos resultados, evitan una segunda incisión (zona dadora) y además acortan el tiempo operatorio. Una alternativa a considerar en el futuro es la posibilidad de "fabricar" túnica albugínea a partir de una matriz acelular (ingeniería tisular).

Finalmente, aquellos pacientes con ELP y disfunción eréctil que no responden a tratamientos médicos son buenos candidatos para implante protésico peniano con o sin modelaje<sup>59</sup>.

## CONCLUSIÓN

Como puede apreciarse por todo lo expuesto anteriormente, la enfermedad de La Peyronie aún no ha sido encarcelada, pero ya se encuentra rodeada. Es muy probable que en los próximos años se asista al completo esclarecimiento de su fisiopatología y ello determinará sin lugar a dudas la aparición de tratamientos más precisos y no como ahora en que solamente se actúa sobre las secuelas de la enfermedad. Tal vez esté cerca el fin de la cirugía como único tratamiento probadamente efectivo.

Es imperativo encontrar un tratamiento médico efectivo para esta afección que sólo en los EE.UU. genera un gasto de 8 mil millones de dólares por año en ausentismo y más de 35 mil millones de dólares anuales por improductividad derivados del síndrome depresivo que presenta el 48% de los pacientes que la sufren<sup>60</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. La Peyronie, F.G.: Sur quelques obstacles qui s'opposent à l'éjaculation naturelle de la semence. *Mem Acad Royale Chir*, 1: 425-439, 1743.
2. Lindsay, M.B.; Sehai, D.M.; Grambsch, P. y col.: The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol*, 146: 1007-1008, 1991.
3. Sommer, F.; Schwarzer, U.; Wassmer, G. y col.: Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 14: 379-383, 2002.
4. Rhoden, E.L.; Teloken, C.; Ting, H.Y. y col.: Prevalence of Peyronie's disease in men over 50-yr-old from Southern Brasil. *Int J Impot Res*, 13: 291-293, 2001.
5. Mulhall, J.P.; Creech, S.D.; Boorjian, S.A. y col.: Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer. *J Urol*, 171: 2350-2353, 2004.
6. Shaw, K.; Puri, K.; Ruiz-Deya, G.; Hellstrom, W.J.G.: Racial considerations in the evaluation of Peyronie's disease. *J Urol*, 165(5): suppl. 170, 2001.
7. Gelbard, M.K.; Dorey, F.; James, K.: The natural history of Peyronie's disease. *J Urol*, 144: 1376-1379, 1990.
8. Lania, C.; Grasso, M.; Franzoso, F. et al.: Peyronie's disease, natural history. *J Urol*, 171(4): suppl. 331, 2004.
9. Levine, L.A.; Estrada, C.R.; Storm, D.W. y col.: Peyronie's disease in younger men: characteristics and treatment results. *J Androl*, 24: 27-32, 2002.
10. Carrieri, M.P.; Serrano, D.; Palmiotto, F. y col.: A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol*, 51: 511-515, 1998.
11. Devine Jr., C.J.; Somers, K.D.; Jordan, G.H. y col.: Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol*, 157: 285, 1997.
12. Gueglio, G.: Observación personal. Datos aún no publicados.
13. Jarrow, J.P.; Lowe, F.C.: Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol*, 158: 1388-1390, 1997.
14. Dávila, H.H.; Ferrini, M.G.; Rajfer, J. y col.: Fibrin as an inducer of fibrosis in the tunica albuginea of the rat: a new animal model of Peyronie's disease. *BJU Int*, 91: 830-838, 2003.
15. Somers, K.D.; Dawson, D.M.: Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J Urol*, 157: 311, 1997.
16. Gholami, S.S.; González-Cadavid, N.F.; Lin, C.S. y col.: Peyronie's disease: a review. *J Urol*, 169: 1234-1241, 2003.
17. Akkus, E. y col.: Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, aging and impotence. *Br J Urol*, 79: 47-53, 1997.
18. Aurich, M.; Poole, A.R.; Reiner, A. y col.: Matrix homeostasis in aging human ankle cartilage. *Arthritis Rheum*, 46: 2903, 2002.
19. Aurich, M.; Squires, G.M.; Reiner, A. y col.: Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints. *Arthritis Rheum*, 52: 112, 2005.
20. Chilton, C.P.; Castle, W.M.; Westwood, C.A. y col.: Factors associated in the etiology of Peyronie's disease. *Br J Urol*, 54: 748, 1982.
21. Ralph, D.J.; Mirakian, R.; Pryor, J.P. y col.: The immunological features of Peyronie's disease. *J Urol*, 155: 159-162, 1996.
22. Schiavino, D.; Sasso, F.; Nucera, E.: Immunologic findings in Peyronie's disease: a controlled study. *Urology*, 50: 764-768, 1997.
23. Libby, P.; Egan, D.; Skarlatos, S.: Role of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*, 96: 4095-4103, 1997.
24. Tanaka, K.; Zou, J.P.; Takeda, K. y col.: Effects of CMV immediate early proteins on p53-mediated apoptosis in

- coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 99: 1656-1659, 1999.
25. Sikka, S.C.; Hellstrom, W.J.G.: Role of oxidative stress and antioxidants in Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 14: 353-360, 2002.
  26. Kovacs, E.J.: Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of fibrosis. *Immunol Today*, 12: 17-23, 1991.
  27. Mulhall, J.P.; Thom, J.; Lubrano, T. y col.: Basic fibroblasts growth factor expresión in Peyronie's disease. *J Urol*, 165: 419-423, 2001.
  28. El Sakka, A.I.; Hassoba, H.M.; Pillarisetty, R.J. y col.: Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor  $\beta$  protein expression. *J Urol*, 158: 1391-1397, 1997.
  29. Mulhall, J.P.: The clinical implications of basic science research in Peyronie's disease. En *Peyronie's disease: a guide to clinical management*. Laurence Levine (ed.). Humana Press. Capítulo 4, 39-57, 2007.
  30. Sergovich, F.R.; Botz, J.S.; McFarlane, R.M.: Non random cytogenetic abnormalities in Dupuytren's disease. *N Engl J Med*, 308: 162-163, 1983.
  31. Mulhall, J.P.; Nicholson, B.; Pierpaoli, S. y col.: Chromosomal instability is demonstrated by fibroblasts from the tunica of men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 16: 288, 2004.
  32. Yamanaka, M.; Ribeiro-Filho, L.; El-Sakka, A.I. y col.: Genetic instability in Peyronie's disease. *J Urol*, 165: 201, 2001.
  33. Levine, A.J.: p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 88: 323-331, 1997.
  34. Martin, D.J.; Lubrano, T.; Shankey, T.V. y col.: Immunoblot analysis of p53 and ciclina D in Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 14: 2002.
  35. Lue, T.F.: Peyronie's disease: an anatomically based hypothesis and beyond. *Int J Impot Res*, 14: 411, 2002.
  36. Bivalacqua, T.J.; Champion, H.C.; Leungwattanakij, S.: Evaluation of nitric oxide synthase and arginase in the induction of a Peyronie's-like condition in the rat. *J Androl*, 22: 497-506, 2002.
  37. Kélami, A.: Classification of congenital and acquired penile deviation. *Urol Int*, 38: 229-233, 1983.
  38. Andresen, R.; Wegner, H.E.; Miller, K. y col.: Imaging modalities in Peyronie's disease. An intrapersonal comparison of ultrasound sonography, x-ray with mammography technique, computerized tomography and nuclear magnetic resonance in 20 patients. *Eur Urol*, 34: 128-134, 1998.
  39. Ralph, D.J.; Hughes, T.; Lees, W.R. y col.: Preoperative assessment of Peyronie's disease using colour Doppler sonography. *Br J Urol*, 69: 229, 1992.
  40. Levine, L.A.; Lenting, E.L.: A surgical algorithm for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*, 158: 2149-2152, 1997.
  41. Scott, W.W.; Scardino, P.L.: New concept in treatment of Peyronie's disease. *South Med J*, 41: 173, 1948.
  42. Kendirci, M.; Usta, M.; Matern, R. y col.: The impact of intralesional interferon  $\alpha$ -2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2: 709-715, 2005.
  43. Levine, L.A.: Treatment of Peyronie's disease with intralesional verapamil injection. *J Urol*, 158: 1395-1398, 1997.
  44. Grober, E.D.; Khera, M.; Gahan, J. y col.: Efficacy and safety of dose escalation (10 to 20 mg) intralesional verapamil therapy for Peyronie's disease. *J Urol*, 177: (suppl.) abstract 751, 2007.
  45. Teloken, C.; Vaccaro, F.; Da Ros, C. y col.: Objective evaluation of non-surgical approach for Peyronie's disease. *J Urol*, 155: 633A, 1996.
  46. Jordan, G.H.: Injectable mixed collagenase subtypes for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*, 177: (suppl.) abstract 746, 2007.
  47. Fitch III, W.P.; Easterling, W.J.; Talbert, R.L. y col.: Topical verapamil HCL, topical trifluoperazine and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease- A placebo controlled study. *J Sex Med*, 4: 477-484, 2007.
  48. Mulhall, J.P.: Encuentro anual de la Sociedad Norteamericana de Medicina Sexual (SMSNA). *Anaheim*, 2007.
  49. Montorsi, F.; Salonia, A.; Guazzoni, G. y col.: Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: preliminary results. *J Androl*, 21: 85, 2000.
  50. Greenfield, J.; Shah, S.; Levine, L.A.: Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: A double blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 177:972-975, 2007
  51. Hatzichristodoulou, G.; Meisner, C.; Stenzi, A. y col.: Efficacy of extracorporeal shock wave therapy on plaque size and sexual function in patients with Peyronie's disease- Results of a prospective, randomised, placebo-controlled study. *J Urol*, 177: (suppl.) abstract 747, 2007.
  52. Levine, L.A.: Encuentro anual de la Sociedad Norteamericana de Medicina Sexual (SMSNA), *Anaheim*, 2007.
  53. Moncada-Iribarren, I.; Jara, J.; Martinez-Salamanca, J.I. et al.: Managing penile shortening after Peyronie's disease surgery. *J Urol*, 177: (suppl.) abstract 750, 2007.
  54. Lue, T.F.; Gelbard, M.K.; Gueglio, G. y col.: Peyronie's disease. En: *Proceedings of the First International Consultation on Erectile Dysfunction*. A. Jardin, S. Khoury, F. Giuliano (eds). *Oxford Health Publication*, 437-475, 2000.
  55. Nesbit, R.M.: Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. *J Urol*, 93: 230, 1965.
  56. Yachia, D.: Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol*, 143: 80, 1990.
  57. Hellstrom, W.J.G.; Reddy, S.: Application of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. *J Urol*, 163: 1445-1447, 2000.
  58. Knoll, L.D.: Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology*, 57: 753-757, 2001.
  59. Wilson, S.K.; Delk, J.R.: A new treatment for Peyronie's disease: modelling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol*, 152: 1121-1123, 1994.
  60. Nelson, C.; DiBiasio, C.; Kendirci, M. y col.: The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Urol*, 177: (suppl.) abstract 756, 2007.