

Utilización de pentoxifilina en fase aguda de enfermedad de La Peyronie.

Use of Pentoxifylline in the acute phase of Peyronie's disease

Terol, Gonzalo; Gueglio, Guillermo; Silva Garretón, Alejandro; Mayer, Milena; Layús Omar; Rey Valzacchi, Gastón.

Servicio de Urología, Sección de Andrología y Reproducción. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: existe una gran variedad de tratamientos orales para la Enfermedad de La Peyronie (EP), pero ninguno demostró ser efectivo. En los últimos años se ha propuesto a la Pentoxifilina (PTX) como un potencial agente para su tratamiento.

OBJETIVO: evaluar la evolución clínica de los pacientes que recibieron PTX al menos 3 meses durante la fase aguda de la EP.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio de cohorte retrospectivo y observacional. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de EP entre enero y octubre de 2017. Para la evaluación objetiva, se utilizaron autofotografías y técnica de Kelami.

RESULTADOS: 93 hombres cumplieron con los criterios de inclusión. El tiempo medio de tratamiento con PTX fue de 7,9 meses, y el de seguimiento, 10,8 meses. El 59,1% de los pacientes no tuvo modificaciones en su curvatura, el 9,7% mejoró, mientras que el 31,2% empeoró. De 49 pacientes que penetraban sin dificultad, 34 (69,4%) no tuvieron cambios, 12 (24,5%) pasaron a tener dificultad y 3 (6,1%) se convirtieron en no penetradores (p 0,0001). De los 41 pacientes que tenían dificultad en la penetración, 13 (31,7%) pudieron penetrar sin dificultad, 7 (17,1%) pasaron a no poder hacerlo, mientras que el resto (21 pacientes) se mantuvo sin cambios (p 0,0001). La correlación entre la curvatura inicial y la curvatura luego del tratamiento medido en todos los pacientes fue significativa (p 0,028).

CONCLUSIÓN: la PTX podría tener un efecto positivo en estabilizar la enfermedad, y los hombres con EP en fase aguda podrían beneficiarse con el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de La Peyronie; pentoxifilina; tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: There is a wide variety of oral treatments for Peyronie's Disease (PD) but none proved to be effective. In recent years, Pentoxifylline (PTX) has been proposed as a potential agent for the treatment. Objective: To evaluate the clinical evolution of patients who received PTX at least 3 months during the acute phase of PD.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective and observational cohort study. The data were obtained from the clinical records of patients diagnosed with PE between January 2007 and October 2017. For their objective evaluation, autographs and the Kelami technique were used.

RESULTS: 93 men met the inclusion criteria. The mean time of treatment with PTX was 7.9 months and the follow-up time was 10.8 months. 59.1% of patients had no changes in their curvature, 9.7% improved, while 31.2% worsened. Of 49 patients who entered without difficulty in penetrating, 34 (69.4%) had no changes, 12 (24.4%) had difficulty and 3 (6.1%) became non-penetrators (p 0.0001). Of the 41 patients who had difficulty in penetrating, 13 (31.7%) could penetrate without difficulty, 7 (17.1%) were unable to do so, while the rest (21 patients) remained unchanged (p. 0.0001). The correlation between initial curvature and curvature after treatment measured in all patients was significant (p 0.028).

CONCLUSION: PTX could have a positive effect in stabilizing the disease and men with acute phase PE could benefit with treatment

KEY WORDS: Peyronie's disease; Pentoxifylline; pharmacologic therapy.

Abreviaturas: EP (Enfermedad de La Peyronie), PTX (Pentoxifilinas), DE (disfunción eréctil), de (desvío estándar), r (coeficiente de correlación), TGFβ1 (factor de crecimiento transformante beta), TMC (tratamiento médico conservador).

Terol Ernesto Gonzalo

Correo electrónico: terolgonzalo@gmail.com

Dirección postal: Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, C.A.B.A. Código Postal: C1199ABB

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de La Peyronie (EP) fue descrita en el año 1743 por el cirujano francés François Gigot de La Peyronie. Sin embargo, ya había sido mencionada por Theoderico de Bologna, Vesalius, Fallopio, Arantius y Tulpius, entre otros.¹ Se caracteriza por presentar fibrosis de la túnica albugínea y puede ocasionar dolor peneano, curvatura, acortamiento, estrechez, deformidad, placa palpable y disfunción eréctil (DE), además de un impacto emocional negativo en el paciente.^{2,3}

Si bien los pocos estudios, hasta el momento, con Pentoxifilina (PTX) tienen un bajo nivel de evidencia, algunos muestran que podría tener beneficios en estabilizar la placa, mejorar los síntomas de disfunción eréctil, reducir la curvatura, el tamaño de la placa y el dolor al combinarla con verapamilo intralesional; otros observaron buenos resultados en las mismas variables al combinarla con antioxidantes e incluso con PTX perilesional.^{4,5,6,7}

En nuestra institución utilizamos el tratamiento con PTX en aquellos pacientes que están cursando la fase inflamatoria de la EP. Nuestra hipótesis, basada en la observación clínica, es que las PTX no curan la enfermedad, pero sí tienen un efecto estabilizador de esta y más precoz que lo que es la evolución natural de la enfermedad. En consecuencia, nos proponemos evaluar la evolución clínica de los pacientes que reciben este tratamiento farmacológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y observacional en el cual los datos se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas de pacientes con diagnóstico de EP durante el período comprendido entre enero y octubre de 2017, en el Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Los criterios de inclusión fueron: ser mayor de 18 años, EP de menos de 12 meses de evolución, que hayan realizado tratamiento con PTX 1200 mg por día como mínimo durante 3 meses y con al menos un control posterior pautado cada 3 meses. Se excluyeron aque-

llos pacientes con curvatura congénita o que hayan realizado otro tratamiento en los 3 meses anteriores (intralesional, terapia con tracción o vacuum u otros por vía oral).

Al momento de la consulta, se realizó una completa anamnesis y examen físico, se determinaron las características de la EP y se interrogó sobre el antecedente de traumatismo peneano y de otros tratamientos realizados. Antes del inicio del tratamiento con PTX, así como en los controles trimestrales, se determinó objetivamente el grado de curvatura peneana utilizando autofotografías según técnica de Kelami^{8,9} y medición con transportador. También se determinó el tipo de curvatura (dorsal, ventral, lateral o combinada), la presencia o no de dolor con las erecciones, la capacidad de penetración (sin dificultad/con dificultad/no penetra) y la presencia y localización de placas en el examen físico. En los controles posteriores al inicio del tratamiento, se determinó el estado de la curvatura peneana en forma subjetiva, según la percepción del paciente (mejor/peor/sin cambios), y objetiva con nuevas autofotografías. Además, registramos la ocurrencia de efectos adversos atribuibles a la toma de la medicación.

Análisis estadístico: las variables continuas se expresan como su media y desvío estándar (de). Las variables categóricas se informan como su valor absoluto y porcentaje (%). Para la comparación de datos categóricos, se emplea test de chi,² o test de McNemar en caso de datos relacionados. Para comparación de medias, se recurre a ANOVA de un factor con eventual ajuste por Bonferroni. Para estudio de correlación, se emplea test de correlación de Pearson con informe de coeficiente de correlación (r). El análisis univariado se realiza mediante regresión logística. En todos los casos se considera como significativo un valor de p menor a 0,05.

RESULTADOS

Se analizaron 951 pacientes con diagnóstico de EP desde enero hasta octubre de 2017. Del total, a 226 se le indicó PTX. Se excluyeron 133, de los cuales 90 pacientes no volvieron a control, 34 no tenían

el registro fotográfico del seguimiento, 7 abandonaron a la semana de iniciado el tratamiento por intolerancia y 2 utilizaron dispositivo de vacío. De esta manera, 93 hombres cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

La media de edad y el tiempo de evolución (de) de la EP fue de 55,6 años (1,01) y 5,9 meses (0,35), respectivamente. El tiempo medio de tratamiento con PTX fue de 7,9 meses (0,39), y el de seguimiento, 10,8 meses (0,7). El 92,5% (86 pacientes) presentaron curvatura con una media de 41,7° (2,5). Las características demográficas basales y las variables clínicas de la EP se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Características clínicas basales de pacientes con EP

Variables (n=93)	N.º (%)
Antecedente de trauma	
Sí	27 (29)
No	66 (71)
Presencia de dolor en las erecciones	
Sí	40 (43)
No	53 (67)
Capacidad de penetrar	
Sin dificultad	49 (52,7)
Con dificultad	41 (44,1)
No penetra	3 (3,2)
Lugar de placa	
Dorsal	70 (75,3)
Ventral	13 (14)
Dorsal y ventral	10 (10,8)
Tipo de curvatura	
Dorsal	22 (23,7)
Ventral	12 (12,9)
Lateral	36 (38,7)
Combinada	16 (17,2)
Sin curvatura	7 (7,5)
Curvatura ° (objetiva)	
< 30°	23 (24,7)
30 a 60°	50 (53,8)
> 60°	20 (21,5)
Comorbilidades	
Hipertensión	17 (18,3)
Diabetes	5 (5,4)
Tabaquismo	9 (9,7)
Dislipemia	16 (17,2)
Dupuytren	2 (2,2)

Después del tratamiento con PTX, se observó que de 40 pacientes que presentaban dolor, 34 (85%) mejoraron este síntoma (p 0,001).

En cuanto a la capacidad de penetración, de 49 pacientes que penetraban sin dificultad, 34 (69,4%) no tuvieron cambios, 12 (24,5%) pasaron a tener dificultad, mientras que 3 (6,1%) se convirtieron en no penetradores (p 0,0001). De los 41 pacientes que tenían dificultad en la penetración, 13 (31,7%) mejoraron y pudieron penetrar sin dificultad, 7 (17,1%) pasaron a no poder hacerlo, mientras que el resto (21 pacientes) se mantuvo sin cambios (p 0,0001). Los 3 pacientes sin penetración al comienzo del tratamiento se mantuvieron sin cambios.

Con respecto a la curvatura medida de manera objetiva y su expresión subjetiva, en más de la mitad de los casos se mantuvo sin cambios (Tabla 2).

El cambio de curvatura medido durante el seguimiento en los pacientes que empeoraron fue de -26,4° (3,8), mientras que en los que mejoraron fue de 18,9° (3,4).

Tabla 2: Resultados posteriores a tratamiento con PTX

Variables (n=93)	nº (%)
Curvatura (objetiva)	
Sin cambios	55 (59,1)
Progresión	29 (31,2)
Reducción	9 (9,7)
Curvatura (subjetiva del paciente)	
Sin cambios	56 (60,2)
Peor	25 (26,9)
Mejor	12 (12,9)
Efectos adversos	13 (14)
Dispepsia	11 (11,8)
Náuseas	1 (1,1)
Cefalea	1 (1,1)

Las medias de tratamiento con PTX en los pacientes que mejoraron, sin cambios y con empeoramiento fueron de 9,9 (1,6); 7,3 (0,4), y 8,7 (0,8) meses, respectivamente, sin diferencia significativa (p 0,069). Lo mismo ocurre al analizar las medias de edad, grados de curvatura iniciales y tiempo de evolución de enfermedad en dichos grupos (p 0,679; 0,655 y 0,608, respectivamente).

No existe correlación lineal entre el cambio de curvatura y el tiempo de tratamiento con PTX o

el tiempo de evolución de la enfermedad (r 0,05 p 0,612; r 0,05 p 0,63). Sí se encontró correlación significativa positiva entre curvatura inicial y curvatura luego del tratamiento medido en todos los pacientes (r 0,228 p 0,028). En el análisis univariado, ninguna variable estudiada resultó predictiva de mejoría en la curvatura.

La tasa de efectos adversos fue baja (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La EP es una enfermedad cuya etiología sigue siendo desconocida y la fisiopatología no está completamente comprendida, aunque estaría relacionada con un traumatismo puntual estando el pene en erección o a reiterados traumatismos microvasculares en la túnica albugínea de un individuo genéticamente predispuesto.^{10,11,12} Estos traumas, o microtraumas, determinan la delaminación de las dos capas de la túnica albugínea (se separan las capas). Así se genera una cascada de eventos inflamatorios, que determinan una señalización inadecuada mediada por factores de crecimiento, principalmente por el factor de crecimiento transformante beta ($TGF\beta$ 1), que conduce a cambios en el colágeno del tipo I al tipo III, depósito de fibrina, liberación de elastasa, inhibición de la actividad de colagenasa y del inhibidor del activador del plasminógeno I, así como depósito de proteínas en la matriz extracelular y la consecuente cicatrización anormal. Este proceso disminuye la elasticidad de la túnica albugínea, limita la expansión normal de esta cuando sobreviene la erección y provoca la curvatura del pene.^{13,14,15,16}

La EP tiene dos fases definidas. La primera es la inflamatoria, también denominada aguda o activa, que puede variar entre 12 y 18 meses desde el inicio de los síntomas y se caracteriza por la presencia de dolor en la erección (menos común en flacidez), induraciones palpables, curvatura, deformidad y acortamiento peneano. La presencia de algún grado de disfunción eréctil en esta etapa puede llegar hasta el 80% de los casos. La segunda es la fase fibrótica, también denominada crónica o estable, con placas duras palpables que pueden calcificarse. En general,

esta fase se determina una vez que la curvatura se ha mantenido estable durante al menos 6 meses.^{3,17,18}

No se ha demostrado fehacientemente un tratamiento médico (no quirúrgico) conservador (TMC) eficaz y reproducible. El TMC está focalizado en la fase activa inflamatoria, para la cual existen distintos tipos de tratamientos, entre los que se incluyen aquellos por vía oral, tópicos e intralesionales. Se opta por los quirúrgicos para la fase estable, una vez estabilizada la curvatura.^{18,19}

Entre los tratamientos no quirúrgicos para la fase inflamatoria de la enfermedad, se encuentran las pentoxifilinas (PTX), derivados de la xantina, que además inhiben de manera no selectiva la enzima fosfodiesterasa y que fueron utilizadas inicialmente para tratamiento del dolor en extremidades inferiores ocasionado por claudicación intermitente, tras lo cual su uso fue ampliado a otras patologías, como la fibrosis postactínica.^{20,21} Las PTX tienen propiedades antiinflamatorias y antifibróticas, producen disminución del $TGF\beta$ 1, previenen el depósito de colágeno tipo I e incrementan la actividad fibrinolítica.^{22,23} Se demostró que el $TGF\beta$ 1 amplía la producción de colágeno y elastina, así como la elastogénesis en células de fibroblastos derivados de túnica albugínea. La PTX atenúa el depósito de elastina; sin embargo, el mecanismo íntimo por el cual produce su acción aún se desconoce.^{24,25}

Se han propuesto múltiples agentes orales para la EP. Hasta el momento, la evidencia sobre la terapia oral no ha demostrado tener un efecto beneficioso significativo en la evolución de la enfermedad.³ Las recomendaciones para el uso de terapias orales no incluyen PTX por falta de evidencia científica, pero tampoco están contraindicadas.^{2,26}

En la literatura existen pocos trabajos que utilizan PTX. El primer estudio de PTX en EP fue el realizado por Valente et al., en el que evidenciaron que aquellas podrían tener un papel en la apoptosis de fibroblastos y revertir el proceso fibrótico en la túnica albugínea inducida por $TGF\beta$ 1, a través un aumento en los niveles de óxido nítrico mediado por guanosín monofosfato cíclico y/o niveles de adenosín monofosfato cíclico.²³ Luego fueron Brant et al. quienes reportaron un caso de EP en el que utiliza-

ron PTX durante 6 meses y observaron mejoría en la curvatura peneana, función eréctil y tamaño de la placa.²⁷

Si analizamos el estudio realizado por Mulhall et al. sobre la historia natural de la EP (sin tratamiento alguno), observamos que solo el 12% mejoró la curvatura, el 40% permaneció estable y el 48% empeoró.¹⁷ Gelbard et al. reportaron resultados similares a los de Mulhall, observaron que el 13% mejoraba, el 47% no tuvo cambios y el 40% describió su situación como peor.²⁸ Si comparamos estos dos trabajos de historia natural de la EP con lo observado en nuestro estudio, encontramos un mayor porcentaje (60%) de casos que permaneció sin cambios (estable), y uno menor que progresó, diferencia a favor del tratamiento con PTX. Teniendo en cuenta estos datos, podríamos inferir que la PTX, en alguna medida, podría tener cierto efecto estabilizador y evitar la progresión de la enfermedad.

Un estudio de Safarinejad et al. en el 2009, doble ciego comparado con placebo, encontró que en el grupo que recibió PTX, el 33,3% tuvo una mejoría objetiva de la curvatura, 40,5% no mostró cambios y el 26,1% empeoró. En el grupo placebo fue del 8,2%, 64,5% y 27,3%, respectivamente.²⁹ Sin embargo, en 2015 los investigadores que realizaron esta comunicación se retractaron por haber empleado un patrón de análisis estadístico inapropiado.³⁰

Alizadeh et al. compararon tres grupos, uno con PTX, otro con verapamilo intralesional y un tercer grupo con combinación de ambas drogas. Ellos encontraron que, en el grupo con PTX, el 26,7% mejoró la curvatura, en tanto que con verapamilo solo o combinando ambas drogas la mejoría llegaba al 36,7%, cifras superiores a lo observado en nuestro estudio y en los realizados por otros autores.⁵

También es importante tener en cuenta el sentido subjetivo de mejoría clínica percibido por el paciente a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento. Smith et al. reportaron que el 78,3% de los hombres que tomaron PTX tuvieron más probabilidades de experimentar una estabilización o mejoría en su condición clínica.⁴ Si comparamos esto último, nuestros resultados son muy parecidos; el 60,2% (56 pacientes) informó sin cambios y 12,9% (12 pacien-

tes) percibió una mejoría. Por lo tanto, se podría decir que el 73,1% de los pacientes que recibieron PTX expresaron mejoría o estabilización clínica.

Otro estudio más reciente evaluó tres grupos, uno con PTX oral y perilesional asociado con antioxidantes (grupo A), otro con PTX oral más antioxidantes (grupo B) y un grupo control sin tratamiento (grupo C). Los investigadores observaron mayor reducción en la curvatura en el Grupo A en el 96,8% de los casos, y en B y C, del 56,4% y 3,6%, respectivamente.⁷ Si bien estos resultados muestran mejoras significativas, sobre todo en el grupo A, y podría tenerse en cuenta como una posible alternativa de tratamiento, habría que evaluar si se justifica la combinación de múltiples medicamentos.

En nuestro trabajo, observamos una significancia estadística entre curvatura inicial y la medida luego del tratamiento, es decir, que en general los pacientes se beneficiaron con la ingesta de PTX.

Mulhall, en el trabajo previamente mencionado, también evalúa la capacidad de penetración en la evolución de la enfermedad, con un aumento del 25% en el número de hombres que tuvieron dificultades en la penetración con respecto al inicio del estudio. También evidenciaron un aumento del 13% de pacientes que tenían incapacidad completa para lograr la penetración durante el seguimiento.¹⁷ En nuestro caso observamos resultados similares ya que, si bien de 49 hombres que inicialmente no tenían dificultad en la penetración, el 69,4% se mantuvo sin cambios, el 24,4% pasó a tener dificultad, lo que es estadísticamente significativo. Del mismo modo, de los 41 pacientes que inicialmente tenían dificultad, más de la mitad se mantuvo sin cambios y el 31,7% pudo penetrar sin dificultad, el 17,1% no pudo hacerlo, lo que también es significativo. Por lo tanto, notamos que la mayoría de los pacientes no modificó su capacidad de penetración con respecto al inicio, dato no menor ya que lo más importante es lograr que el paciente pueda mantener sus relaciones sexuales.

La tolerancia al tratamiento estuvo dentro de lo esperado, similar a lo informado en otros estudios.^{5,7}

Con respecto al dolor, está demostrado que se autolimita entre el 89-94% aun sin tratamiento.^{17,29}

Tan es así que no encontramos diferencias luego del tratamiento, a pesar de que los resultados fueron estadísticamente significativos. Por lo tanto, podemos inferir que la mejoría del dolor observado en nuestro estudio no se debe al uso de PTX.

A pesar de un tamaño muestral relativamente pequeño, sin una rama comparativa, con un importante número de pacientes a los que se les indicó PTX, pero no pudieron incluirse por falta de registro fotográfico; otros que no volvieron a control (estos fueron los de mayor número, pero no existe seguridad de si fue por falta de eficacia del tratamiento o por otra causa), creemos que nuestro trabajo aporta a la literatura algunos resultados muy interesantes que no se evidenciaron en otras publicaciones y podrían tenerse en cuenta para futuros estudios que utilicen PTX en EP.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta las propiedades de la PTX, su bajo costo, su buena tolerancia, el porcentaje considerable de pacientes que permaneció sin modificaciones en su curvatura o que no empeoraron su capacidad de penetración con respecto al inicio del tratamiento, la PTX podría tener un efecto positivo en estabilizar la enfermedad, y los hombres con EP en fase aguda podrían beneficiarse con el tratamiento.

Si bien hubo una mejoría significativa del dolor, esto se observa en la mayoría de los pacientes afectados, aunque no realicen tratamiento alguno.

Sin lugar a dudas, hacen falta estudios bien diseñados para que se puedan extraer conclusiones más contundentes respecto de los beneficios de la PTX en el tratamiento de la EP.

BIBLIOGRAFÍA

- Levine LA. Peyronie's Disease: A Guide to Clinical Management. Springer Science & Business Media; 2007.
- Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh JJ, Khera M, Kirkby E, McVary KT, Mines MM, Nelson CJ, Sadeghi-Nejad J, Seftel AD, Shindel AW, Burnett AL. Peyronie's Disease: AUA Guideline. *J Urol.* 2015; 194(3): 745-753.
- Chung E, Ralph D, Kagioglu A, Gafaffa G, Shamsodini A, Bivalacqua T, Glina S, Hakim L, Sadenghi-Nejad H, Broderick. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. *J Sex Med.* 2016; 13(6): 905-923.
- Smith JF, Shindel AW, Huang Y-C, Clavijo RI, Flechner L, Breyer BN, Eisenberg ML, Lue TF. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 2011; 13(2): 322-325.
- Alizadeh M, Karimi F, Fallah MR. Evaluation of Verapamil Efficacy in Peyronie's Disease Comparing With Pentoxifylline. *Glob J Health Sci.* 2014; 6(7):23-30.
- Paulis G, Paulis A, Romano G, Barletta D, Fabiani A. Rationale of combination therapy with antioxidants in medical management of Peyronie's disease: results of clinical application. *Res Rep Urol.* 2017; 9: 129-139.
- Paulis G, Barletta D, Turchi P, Vitarelli A, Dachille G, Fabiani A, Romano G. Efficacy and safety evaluation of pentoxifylline associated with other antioxidants in medical treatment of Peyronie's disease: a case-control study. *Res Rep Urol.* 2016; 8: 1-10.
- Kelâmi A. Autophotography in evaluation of functional penile disorders. *Urology.* 1983; 21(6): 628-629.
- Kelâmi A. Classification of Congenital and Acquired Penile Deviation. *Urol Int.* 1983; 38(4): 229-233.
- Devine CJ Jr, Somers KD, Jordan GH, Schlossberg SM. Proposal: Trauma as the Cause of the Peyronie's Lesion. *J Urol.* 1997; 157(1): 285-290.
- Bjekic MD, Vlajinac HD, Sipetic SB, Marinkovic JM. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int.* 2006; 97(3): 570-574.
- Dolmans GH, Werker PM, de Jong IJ, Nijman

- R, Wijmenga C, Ophoff RA. WNT2 Locus Is Involved in Genetic Susceptibility of Peyronie's Disease. *J Sex Med.* 2012; 9(5): 1430-1434.
- Davila HH, Magee TR, Zuniga FI, Rajfer J, Gonzalez Cadavid. Peyronie's disease associated with increase in plasminogen activator inhibitor in fibrotic plaque. *Urology.* 2005; 65(4): 645-648.
 - Haag SM, Hauck EW, Szardening-Kirchner C, Diemer T, Cha ES, Weidner W, Eickelberg O. Alterations in the Transforming Growth Factor (TGF)- β Pathway as a Potential Factor in the Pathogenesis of Peyronie's Disease. *Eur Urol.* 2007; 51(1): 255-261.
 - Paulis G, Brancato T. Inflammatory Mechanisms and Oxidative Stress in Peyronies Disease: Therapeutic "Rationale" and Related Emerging Treatment Strategies. *Inflammation & Allergy - Drug Targets.* 2012; 11(1): 48-57.
 - Hassoba H, El-Sakka A, Lue T. Role of increased transforming growth factor beta protein expression in the pathogenesis of Peyronie's disease. *Egypt J Immunol.* 2005; 12(1):1-8.
 - Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An Analysis of the Natural History of Peyronie's Disease. *J Urol.* 2006; 175(6): 2115-2118.
 - Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, Levine L. The Management of Peyronie's Disease: Evidence-based 2010 Guidelines. *J Sex Med.* 2010; 7(7): 2359-2374.
 - Yafi FA, Pinsky MR, Sangkum P, Hellstrom WJG. Therapeutic advances in the treatment of Peyronie's disease. *Andrology.* 2015; 3(4):650-660.
 - Aviado DM, Porter JM. Pentoxifylline: a new drug for the treatment of intermittent claudication. Mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy.* 1984; 4(6):297-307.
 - Wen WX, Lee SY, Siang R, Koh RY. Repurposing Pentoxifylline for the Treatment of Fibrosis: An Overview. *Adv Ther.* 2017; 34(6):1245-1269.
 - Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Bauer M, Hahn EG, Riecken E.O, Schuppan D. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut.* 2002; 50(2): 241-247.
 - Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez Cadavid NF. L-Arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide.* 2003; 9(4): 229-244.
 - Shindel AW, Lin G, Ning H, Banie L, Huang T-C, Liu G, Lin C-S, Lue TF. Pentoxifylline attenuates transforming growth factor- β 1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. *J Sex Med.* 2010; 7(6):2077-2085.
 - Lin G, Shindel AW, Banie L, Ning H, Huang Y-C, Liu G, Lin C-S, Lue TF. Pentoxifylline Attenuates Transforming Growth Factor- β 1-Stimulated Elastogenesis in Human Tunica Albuginea-Derived Fibroblasts Part 2: Interference in a TGF- β 1/Smad-Dependent Mechanism and Downregulation of AAT1. *J Sex Med.* 2010; 7(5):1787-1797.
 - Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. In: European Association of Urology [Internet]. 2016. Available: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>
 - Brant WO, Dean RC, Lue TF. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract Urol.* 2006; 3(2):111-115.
 - Gelbard MK, Dorey F, James K. The Natural History of Peyronie's Disease. *J Urol.* 1990; 144(6):1376-1379.
 - Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Dardkhah F. A double-blind placebo- controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int.* 2010; 106(2): 240-248.
 - Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Dardkhah F. Retraction statement. *BJU Int.* 2015; 115(3):E10.