

# Tratamiento del dolor peniano en la enfermedad de la peyronie con ondas de choque de baja intensidad

## *Penile pain treated with low-intensity shock waves in peyronie's disease*

Adolfo Ricardo Casabe, Amado José Bechara

*División Urología, Hospital Durand, CABA Argentina*

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El dolor peniano asociado a la Enfermedad de La Peyronie (EP) es un síntoma que afecta la calidad de vida y la actividad sexual, lo que genera incertidumbre sobre la resolución de la enfermedad. Las ondas de choque de baja intensidad (LISWT) han demostrado una acción analgésica para diferentes patologías.

**OBJETIVO:** Evaluar la efectividad de las LISWT en el tratamiento del dolor asociado a la EP.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Entre febrero del 2018 y mayo de 2020, consultaron por EP 294 pacientes, de los cuales 66 (22,4%) presentaban dolor. Fueron incluidos 56 pacientes con un promedio de edad de 51,3 años y un tiempo promedio de evolución de 8,3 meses. El tratamiento consistió en la aplicación de 3 sesiones, una por semana, de LISWT con un equipo neumático con compresor externo (Swiss Dolorclast®). Se aplicaron, sobre la placa, 2000 golpes por sesión.

El dolor fue evaluado antes del tratamiento y al mes de finalizado, mediante una Escala Visual Analógica (EVA) con un puntaje de 0-10. También fueron evaluados los eventos adversos.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Fueron aplicadas variables estadísticas: test no paramétricos y el test de Mann Whitney, y los hallazgos fueron considerados significativos, con una  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:** De los 56 pacientes tratados, 46 (82,1%) manifestaron resolución del dolor luego de la finalización del tratamiento. El EVA de los 46 pacientes respondedores pasó de 6,2 puntos basales a 2,1 luego del tratamiento ( $p < 0,0001$ ). El 30% presentó lesiones escoriativas superficiales en la piel, que se resolvieron sin tratamiento en menos de 48 h.

**CONCLUSIONES:** Las ondas de choque de baja intensidad en pacientes con dolor secundario a la enfermedad de La Peyronie fueron efectivas, ya que resolvieron el síntoma con 3 sesiones. Los ensayos controlados con placebo se sumarán a nuestro conocimiento para el desarrollo de una terapia efectiva para el dolor en la EP.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de La Peyronie, dolor, terapia de ondas de choque, pene.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Penile pain associated with Peyronie's Disease (PD) is a symptom that affects the life quality and sexual activity of patients, generating uncertainty about the resolution of the disease. Low-intensity shock wave treatment (LISWT) has proven to provide pain-relieving effects for different pathologies.

**OBJECTIVE:** To assess the efficacy of LISWT in the treatment of pain associated with PD.

**MATERIALS AND METHODS:** Between February 2018 and May 2020, 294 patients with PD sought consultation; 66 of them (22.4%) reported pain. Fifty-six (56) patients were included in the study, the mean age was 51.3 and the average evolution time of the disease was 8.3 months. Treatment involved three weekly sessions of 2,000 shocks per session applied with pneumatic technology with an external compressor (Swiss Dolorclast®). Where present, the intensity of penile pain was measured by a numerical rating scale (visual analog scale [VAS] score), 0 signified no pain and 10 signified the worst pain possible, at baseline and one month after treatment. Adverse events were also evaluated.

**STATISTICAL ANALYSIS:** Statistical variables were applied: nonparametric tests, Mann-Whitney test, and findings were considered statistically significant at  $P < 0.05$ .

**RESULTS:** Of the 56 patients under treatment, 46 of them (82.1%) reported pain resolution after treatment. The VAS score of the 46 respondent patients went from 6.2 at baseline to 2.1 post-treatment ( $p < 0,0001$ ). There was only superficial abrasion on the skin in 30% of them. These minor injuries subsided in less than 48 hours

**CONCLUSION:** Low-intensity shock wave therapy in patients with pain secondary to Peyronie's disease was effective, achieving symptom resolution in 3 sessions. Placebo-controlled trials will add to our knowledge toward the development of an effective therapy to treat pain associated with PD.

**KEYWORDS:** Peyronie's disease, pain, shock-wave therapy, penis

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de La Peyronie (EP) se describe como una fibrosis cicatrizal rica en colágeno de la túnica albugínea, sin compromiso del tejido eréctil, de etiología desconocida. Existe consenso que atribuye su origen a un trama coital en varones con predisposición genética.<sup>1-4</sup>

Su prevalencia varía entre el 2% y el 9 % de los varones entre los 40 y los 70 años, con una incidencia de 30/100.000 habitantes.

Cursa con una etapa aguda o inflamatoria, que puede durar hasta 18 meses, caracterizada por una placa palpable, que puede presentar algunos de estos síntomas: dolor durante la erección o la palpación, curva, retracción, estrechamiento o disfunción eréctil y una etapa de estabilización de la enfermedad o etapa crónica, caracterizada por la estabilización de la curva y remisión del dolor.<sup>5-7</sup>

El objetivo del tratamiento en la etapa aguda es calmar el dolor, evitar la progresión de la curva y estabilizar la enfermedad.<sup>8</sup>

Los diferentes síntomas de la etapa aguda afectan la calidad de vida y deberían también ser considerados a la hora de seleccionar el mejor abordaje terapéutico.<sup>8-10</sup>

Existe una amplia evidencia de que la EP tiene un alto impacto emocional, que se asocia a sus síntomas típicos: angustia, síntomas depresivos y dificultades de relación a lo largo del transcurso de la enfermedad, fundamentalmente durante los primeros meses.<sup>11,12</sup>

Los pacientes expresan su preocupación por la apariencia física de su pene e informan que la EP afecta negativamente su autoimagen masculina, lo que reduce su confianza y satisfacción sexual. También tienen la percepción de no estar satisfaciendo a su pareja.<sup>13-15</sup>

Los tratamientos médicos disponibles (orales o intralesionales) para los primeros estadios de la EP no resuelven el dolor en forma rápida, y este es uno de los síntomas que más angustia a los pacientes, ya que limita la actividad sexual.

Por tal motivo, nos propusimos evaluar la efectividad y la rapidez en la disminución o desaparición del dolor con las ondas de choque de baja intensidad.

## OBJETIVO

Evaluar la efectividad de las ondas de choque de baja intensidad en el tratamiento del dolor peniano asociado a la enfermedad de La Peyronie

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo no controlado, naturalístico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el período comprendido entre febrero de 2018 y mayo de 2020, consultaron por la enfermedad de La Peyronie 294 pacientes, de los cuales 66 (22,4%) presentaban dolor.

Fueron solo considerados para la inclusión y posterior evaluación 56 pacientes, que completaron el tratamiento, ya que 5, al momento de la consulta, ya se encontraban en tratamiento con fármacos orales, 2 pacientes abandonaron luego de realizar solo una sesión y 3 no habían completado aún el tratamiento al momento del cierre del trabajo.

El promedio de edad fue de 51,3 *años (31-74 años) y el tiempo de evolución del dolor*, de 8,3 meses (3-48 meses). De los 56 pacientes, 10 (17,8%) habían recibido tratamiento previo (vitamina E, colchicina verapamilo e interferón) sin mejoría del síntoma luego de un seguimiento promedio de 8,3 meses (rango 3 a 18 meses).

Como consecuencia del dolor, 10 pacientes se sentían imposibilitados de mantener una relación sexual, incluso 3 de ellos manifestaron no tener una rigidez completa, ocasionada por la molestia.

El tratamiento consistió en la aplicación de 3 sesiones consecutivas, una vez por semana, de ondas de choque de baja intensidad (LISWT) con un equipo neumático con compresor externo marca Swiss Dolorclast® Smart 20 de EMS (Domat/EMS Switzerland) con aplicador de difusión radial con mango Evo Blue® para una densidad de energía constante. La densidad utilizada fue de 0,05 mJ/mm<sup>2</sup> a una frecuencia de 8 Hz, aplicando 2000 golpes por sesión sobre la placa y la periplaca.

El dolor fue evaluado antes del tratamiento y al mes de la última sesión mediante una Escala Visual

Analógica (EVA) con un puntaje de 0-10. En la EVA, la intensidad del dolor se representa en una línea de 10 cm.<sup>16,17</sup>

También fueron evaluados los eventos adversos.

Fueron aplicadas variables estadísticas: test no paramétricos y el test de Mann Whitney, y los hallazgos fueron considerados significativos con una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los 56 pacientes tratados, 46 (82,1%) manifestaron resolución del dolor luego de la finalización del tratamiento. De los 10 pacientes que habían recibido un tratamiento previo para calmar el dolor, 6 (60%) manifestaron desaparición de este luego de las aplicaciones de LISWT. Cuatro pacientes (7,1%) presentaron dolor como consecuencia del procedimiento, lo que obligó al uso de anestesia local troncular con lidocaína al 1%.

Como evento adverso, el 30% presentó lesiones escoriativas superficiales en la piel de la zona tratada, que se resolvieron sin tratamiento luego de 24 h a 48 h.

El EVA pre- y postratamiento de los pacientes que respondieron pasó de 6,2 (IC del 95%: 5,613-6,821) a 2,1 (IC del 95%: 1,481-2,736), respectivamente ( $p < 0,0001$ ).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad (51,4 y 50,6 *años*) o en el tiempo de evolución (8,8 vs. 6,1 meses) entre el grupo respondedor y el no respondedor ( $p > 0,05$ ).

Los 10 pacientes que no tenían relaciones sexuales por la presencia de dolor pudieron retomar su actividad, y tres de ellos manifestaron un mejor mantenimiento de la rigidez.

## DISCUSIÓN

La historia natural de la EP evidencia su resolución *ad integrum* solo cercana al 10% de los pacientes que no reciben tratamiento y, en la mayoría de ellos, el dolor desaparece con el paso de los meses.

No todos los pacientes presentan dolor al inicio de la enfermedad, según la literatura, su incidencia oscila entre el 20% y el 70%.

Gelbard menciona que la desaparición espontánea del dolor ocurre entre los 7 y 24 meses, pero no menciona si, durante el tiempo transcurrido hasta su desaparición, la presencia de dolor puede influir en la evolución de la enfermedad en términos de estabilidad, curva y distrés.<sup>18</sup>

El trabajo publicado por Mulhall et al., que, según los mismos autores, representa uno de los estudios más citados que analizan la historia natural de la EP, a nuestro criterio, tiene varias limitaciones, al afirmar que el dolor remitió en el 89% de los pacientes cuando este síntoma no fue considerado entre los materiales y métodos como parámetro para ser evaluado. Por lo tanto, ese porcentaje no se desprende de la lectura del trabajo. Tampoco evaluó el tiempo que duró el dolor ni cuáles fueron las consecuencias psicofísicas que este provoca, como depresión, angustia, menor rigidez de la erección, incremento de la curva, imposibilidad coital, menor frecuencia de actividad sexual, entre otras.<sup>3</sup>

Paulis et al. siguieron durante 18 meses a 82 pacientes con EP, quienes rechazaron los tratamientos indicados. Entre los pacientes que presentaban dolor al momento de la consulta, solo el 26% manifestó que este había desaparecido espontáneamente a lo largo de todo el seguimiento, el 37% notó solo una mejoría, un 13% empeoró y un 26% no presentó cambios. Pero, en este trabajo, tampoco los autores consideraron si la presencia de dolor, a lo largo de la evolución de la enfermedad, se correlacionaba con una progresión de las modificaciones clínicas.<sup>19</sup>

De acuerdo con las conclusiones de las Guías Clínicas integradas entre la Sociedad Internacional de Medicina Sexual, la Asociación Americana de Urología y la Asociación Urológica Europea, la EP sigue siendo un desafío clínico y presenta un dilema terapéutico considerable, ya que la terapia actual solo se enfoca en la modificación de la curvatura peniana.<sup>10</sup>

Durante la fase aguda de la EP, la Disfunción Eréctil (DE) es un síntoma presente en entre un 22% y un 54% de los pacientes y, en la gran mayoría de los casos, suele ser secundario a la incomodidad que el dolor provoca durante la erección o la penetración. Esto afecta el estado emocional tanto del paciente como de su pareja.<sup>20,21</sup>

Diferentes autores mencionan que, durante la fase aguda, el tiempo que persiste el dolor es variable, pero que, a pesar de que el dolor haya cedido, una significativa proporción de pacientes experimentará una progresión de la enfermedad.<sup>22-24</sup>

Los tratamientos médicos en la EP son orales, intralesionales o tópicos, y deberían estar indicados en las etapas tempranas de la enfermedad, cuando la inflamación es tratable.<sup>1,6,25</sup>

La estabilización de la enfermedad, por lo general, se define como la remisión clínica del dolor o la ausencia de cambios durante al menos 3 meses. Por lo tanto, los objetivos de una intervención terapéutica temprana apuntan a acortar la fase aguda de la enfermedad con el propósito de detener la progresión, calmar el dolor, promover la estabilización de la placa, mejorar la curva y tratar la DE.<sup>10</sup>

Por tal motivo, entendemos que no tratar el estadio inicial de la EP podría provocar un empeoramiento de la curva y un aumento del riesgo de acortamiento del pene.

Es cierto que el propósito principal de los tratamientos de la EP es el de restaurar la capacidad de tener relaciones sexuales coitales satisfactorias y, para ello, el grado de curvatura es el parámetro objetivo más importante a la hora de evaluar los resultados, lo que deja el tamaño de la placa o la ausencia de dolor como parámetros secundarios.

Sin embargo, nosotros creemos que calmar prontamente el dolor redundará no solo en una mejora sustancial de la calidad de vida, sino que también podría estar asociado a una menor posibilidad de progresión. Cabe tener en cuenta que muchos investigadores dedicados a evaluar la evolución natural de la EP sin tratamiento activo no hacen ninguna referencia acerca de si el dolor puede tener influencia en la progresión de la enfermedad, y ponen el foco principalmente en la presencia de placas calcificadas, en los grados y complejidad de las curvaturas o en los antecedentes, como los traumatismos coitales.<sup>1,3,7,18</sup>

### *Tratamiento del Dolor*

En general, existe el concepto de que los tratamientos médicos no son eficaces para tratar el dolor

por La Peyronie y que solo el paso del tiempo hará que el dolor vaya desapareciendo. Sin embargo, el dolor y la falta de tratamiento aumentan la ansiedad de la mayoría de los pacientes que consultan por esta enfermedad.

En el cuadro 1 pueden observarse diferentes esquemas de tratamientos empleados y su porcentaje de efectividad para remitir el dolor provocado por la inflamación en la etapa aguda de la EP, en el cual hemos agregado los resultados de nuestro trabajo.<sup>26-35</sup>

De acuerdo con *Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease*, si bien el tratamiento con LISWT tiene un impacto mínimo en la corrección de la deformidad, proporciona una disminución rápida del dolor y la estabilización de la curvatura en pacientes con EP.<sup>36</sup>

Las ondas de choque tienen dos mecanismos de acción para calmar el dolor en la EP. Por un lado, provocan una remodelación de la placa, lo que aumenta la vascularización sobre el área tratada e induce una reacción inflamatoria que incrementa la actividad de los macrófagos y la lisis de la placa para su posterior reabsorción. Y, por otra parte, hiperestimula en forma directa los receptores del dolor, denominados *nociceptores*, que son los sitios gatillos que transmiten el dolor al sistema nervioso central. Esto altera la neurotransmisión por el aumento de las sustancias inhibitorias del dolor local.<sup>37-39</sup>

Hatzichristodoulou et al. no demostraron efectos beneficiosos con las LISWT sobre la función sexual, la curva o el tamaño de la placa; sin embargo, encontraron cambios positivos sobre el dolor usando la EVA para su evaluación, y lograron una disminución media de 2,5 puntos en el grupo activo versus 1 punto en el grupo tratado con placebo ( $P = 0,013$ ).<sup>33</sup> Ellos sugieren que los pacientes cuyo dolor está afectando significativamente sus vidas y requieren medicamentos para el dolor o evitan las relaciones sexuales serían los candidatos para LISWT, siempre y cuando se les aclare que el tratamiento es solo para tratar el dolor, considerando que este parece resolverse más rápido con LISWT que durante el curso natural de la enfermedad, como es sugerido también por otros autores.<sup>34</sup>

Palmieri et al. también encontraron, a las 12 semanas después del tratamiento con LISWT, una mejora significativa, en el grupo activo, de los parámetros evaluados como dolor (EVA), función eréctil (IIEF) y puntaje promedio de calidad de vida (QoL). Se destaca un marcado efecto analgésico en un alto porcentaje de pacientes.<sup>34</sup>

Di Mauro et al. hallaron diferencias estadísticamente significativas con el uso de LISWT en una población de 325 pacientes para tratar el dolor asociado a la EP, quienes fueron evaluados también con una EVA, y pasaron de un puntaje promedio de 7 puntos a 3 ( $p < 0,001$ ).<sup>40</sup>

Hauck et al. realizaron un metanálisis sobre 17 estudios que trataron el dolor con LISWT, evaluaron sus resultados, y estos fueron comparados con la resolución del dolor descrito en la historia natural de la enfermedad y con los datos de 2 estudios con LISWT controlados con placebo. Ellos concluyen que las LISWT son un tratamiento eficaz para calmar el dolor, que actúan *rápidamente* y, además, que presentan un efecto favorecedor de la función eréctil.<sup>35</sup>

Si bien las LISWT son ampliamente aceptadas para el tratamiento del dolor por La Peyronie, estas no se recomiendan para mejorar la curva o el tamaño de la placa.<sup>41,42</sup>

Nuestro trabajo solamente se enfocó en la resolución del dolor durante la etapa aguda con la utilización de LISWT, así como en la evaluación de la rapidez para lograr su resolución o mejoría. Los resultados demostraron que esto pudo ser alcanzado en la mayoría de los pacientes durante el primer control del tratamiento y permitió mejorar su estado *físico-emocional y recuperar* o retomar la actividad sexual de aquellos que manifestaron que el dolor había mermado la calidad de sus erecciones o la frecuencia sexual.

Los estudios con medicación oral, intralesional o tópica han reportado mejoría del dolor, pero ninguno de ellos puso énfasis en el tiempo hasta que se alcanzó el objetivo propuesto.

Los estudios de historia natural no evaluaron si los pacientes que se presentan con dolor en la etapa aguda tienen una peor evolución con relación a la

curva y demás signos de la enfermedad.

Para tratar quirúrgicamente la curva peniana, la enfermedad debe estar estabilizada, y esta etapa se define con ausencia de dolor y curva estable. Entonces, parecería razonable tratar tempranamente la fase aguda para detener la progresión de la enfermedad y reducir los impactos negativos sobre la calidad de vida en general y sexual en particular.<sup>10,13</sup>

En nuestra evaluación, hemos encontrado que, en más del 80% de los pacientes, el dolor remite con 3 sesiones de LISWT, incluso en aquellos que ya habían recibido tratamiento previo sin lograr resultados favorables.

La debilidad de esta experiencia es la falta de un grupo control; sin embargo, esto es una muestra de la respuesta de los pacientes en la vida real y no bajo las normas de un protocolo estricto con criterios de inclusión y exclusión. Aun así, nuestros resultados son similares a 2 estudios controlados<sup>33,34</sup> y nos alientan a seguir esta línea de investigación, aunque quedan por resolver muchos interrogantes y consensuar universalmente el número de sesiones necesarias, la cantidad de golpes, la frecuencia de aplicación o su intensidad.

Lo cierto es que, en el escenario habitual de la consulta médica, nuestros resultados avalarían la indicación de las LISWT para el tratamiento del dolor en la EP por su efecto analgésico y su prontitud para la resolución de un síntoma que provoca angustia, ya que permite recuperar una actividad sexual más confortable y probablemente pueda demostrarse en un futuro que acorta los tiempos para la estabilización de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

Nuestra experiencia con las ondas de choque de baja intensidad en pacientes con dolor secundario a la enfermedad de La Peyronie fue efectiva, resolvió el síntoma, en la gran mayoría de los casos, en 3 sesiones. Los ensayos controlados con placebo diseñados éticamente se sumarán a nuestro conocimiento para el desarrollo de una terapia efectiva para el dolor en la EP.

Autor	Estudio	Medicación	n: con dolor	Via	Dosis	Tiempo (semanas)	Eficacia en dolor %
Akkus, E <sup>26</sup>	No controlado	Colchicina	9	Oral	2,4 mg/día	12 a 20	78
Safarinejad M <sup>27</sup>	Controlado	Colchicina vs placebo	38 vs 40	Oral	2,4 mg/día	16	60 vs 63
Safarinejad M <sup>28</sup>	Controlado	Pentoxifilina vs placebo	114 vs 114	Oral	800 mg/día	24	89,2 vs 82,7
Terol G. <sup>29</sup>	Observacional	Pentoxifilina	40	Oral	1200 mg/día	32	85
Hellstrom <sup>30</sup>	Controlado	interferon f-2b vs placebo	55 vs 62	Intralesional	5 x10 <sup>6</sup> 2 veces por semana	12	67,7 vs 28,1
Levine <sup>31</sup>	No controlado	Verapamilo	88	Intralesional	10 mg. verapamil c/ 2 semanas	24	84
Stasi <sup>32</sup>	Controlado	Verapamilo + dexametasona	24 vs 25	Iontoforesis	4 sesiones por semana	6	75,6 vs 11
Hatzichristodoulou <sup>33</sup>	Controlado	LISWT	20 vs 25	Topica	2000 golpes por sesion de 0,29 mJ/mm 3hz	6	85 vs 48
Palmieri <sup>34</sup>	Controlado	LISWT	43 vs 42	Topica	2000 golpes por sesion de 0,25 mJ/mm 4hz	4	83,7 vs 43
Hauck <sup>35</sup>	No controlado	LISWT	37	Topica	4000 golpes por sesion de 0,17 mJ/mm 4hz	2 a 4	76
Este estudio	No controlado	LISWT	56	Topica	2000 golpes por sesion de 0,05 mJ/mm 8hz	3	82

**Cuadro 1. Eficacia de los tratamientos médicos en dolor por EP**

## BIBLIOGRAFÍA

- Smith CJ, McMahon C, Shabsigh R. Peyronie's disease: the epidemiology, aetiology and clinical evaluation of deformity. *BJU Int* 2005; 95:729–732. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05391.x
- Mulhall JP, Creech S., Boorjian S, Ghaly S, y cols. Subjective and objective analysis of the prevalence of peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening *J Urol* 2004; 171:2350-2353.
- Mulhall JP, Schiff J., Guhring P. An Analysis of the Natural History of Peyronie's Disease *J Urol* 2006;175:2115-2118
- Brock G, Geng-Long H, Lora N, y cols. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and peyronie's disease *J Urol* 1997;157:276-281.
- Ralph D. Gonzalez-Cadavid N. Mirone V. y cols. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med.* 2010; 7: 2359-2374.
- Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, y cols. EAU Guidelines on Penile Curvature *Eur Urol* 2012; 62:543-552.
- Di Maida F, Cito G, Lambertini L, Valastro F, Morelli G, Mari A, Carini M, Minervini A, Coccia A The Natural History of Peyronie's Disease. Review Article Male sexual health and dysfunction. pISSN: 2287-4208 / eISSN: 2287-4690 *World J Mens Health* Published online Jul 8, 2020 <https://doi.org/10.5534/wjmh.200065>
- Smith, J., Walsh, T. & Lue, T. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res* 2008, 20, 445 459. <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.30>
- Ziegelmann MJ, Bajic P, Levine LA. Peyronie's disease: contemporary evaluation and management. *Int J Urol* 2020; 27:504-16.
- Chung E, Gillma M, Tuckey J, y cols. A clinical pathway for the management of Peyronie's disea-

- se: integrating clinical guidelines from the International Society of Sexual Medicine, American Urological Association and European Urological Association BJU International © 2020 BJU International doi:10.1111/bju.15057
11. Nelson CJ and Mulhall JP: Psychological impact of Peyronie's disease: A Review. *J Sex Med* 2013; 10:653-60.
  12. Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M. y cols. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008; 5: 1985-90
  13. Smith JF, Walsh TJ, Conti SL. y cols. Risk factors for emotional and relationship problems in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008; 5: 2179-84.
  14. Rosen R, Catania J, Lue T y cols. Impact of Peyronie's disease on sexual and psychosocial functioning: qualitative findings in patients and controls. *J Sex Med* 2008; 5: 1977-84.
  15. Terrier JE, Nelson CJ. Psychological aspects of Peyronie's disease. *Transl Androl Urol* 2016; 5 (3); 290:295. doi: 10.21037/tau.2016.05.14
  16. Price D, Bush F, Long S, y cols. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*. 1994; 56:217-226.
  17. Williamson A .Hoggart B Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing* 2005 14, 798-804
  18. Gelbard, M. K., Dorey, F. y cols.: The natural history of Peyronie's disease. *J Urol*. 1990, 144: 1376-79.
  19. Paulis G, Cavallini G, Giorgio DG y cols. 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: 403-409.
  20. Ziegelmann MJ, Bajic P, Levine LA. Peyronie's disease: contemporary evaluation and management. *Int J Urol* 2020; 27:504-16.
  21. Garaffa G, Trost LW, Serefoglu EC y cols. Understanding the course of Peyronie's disease. *Int J Clin Pract* 2013;67:781-788.
  22. Paulis G, Cavallini G. Clinical evaluation of natural history of Peyronie's disease: our experience, old myths and new certainties. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12:341-8.
  23. Schwarzer, U., Sommer, F., Klotz, T. y cols. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int* 2001, 88: 727-30.
  24. Kadioglu, A., Tefekli, A., Erol, B y cols. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol*, 168: 1075-79.
  25. Pryor JP and Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 414-447.
  26. Akkus E, Carrier S, Rehman J, y cols. Is colchicine effective in peyronie's disease? A pilot study *Urology* 1994, 44: 291-295.
  27. Safarinejad, M. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2004; 16: 238-243. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901185>
  28. Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SF, y cols. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease *BJU Int* 2009; 106:240-248.
  29. Terol, Gonzalo; Gueglio, Guillermo; Silva Garretón, y cols. Utilización de pentoxifilina en fase aguda de enfermedad de La Peyronie. *Rev. Arg. de Urol*. 2019; 84:23-29.
  30. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, y cols. 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: 394-398.
  31. Levine, L. A., Goldman, K. E. and Greenfield, J. M.: Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol* 2002, 168: 621-626.
  32. Stasi S, Giannantoni A, Stephen R, y cols. A prospective Randomized study using transdermal electromotive administration of Verapamil and Dexamethasone for Peyronie's disease'. *J Urol* 2004;171:1605-1608.

33. Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE y cols. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med* 2013 10:2815–2821
34. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, y cols. 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; 56:363–70.
35. Hauck EW, Mueller UO, Bschiepfer T, y cols. Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: Exploratory meta-analysis of clinical trials. *J Urol* 2004; 171:740–5.
36. Chung E, Ralph D, Kagioglu A, y cols. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease *J Sex Med* 2016;13:905:923
37. Husain J, Lynn N., Jones DK y cols. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000; 86:466–8
38. Lingeman JE, McAteer JA, Kempson SA, y cols. Bioeffects of extracorporeal shock wave lithotripsy: strategy for research and treatment. *Urol Clin North Am* 1988; 15:507–14.
39. Wess OJ. A neural model for chronic pain and pain relief by extracorporeal shock wave treatment. *Urol Res* 2008; 36:327–334
40. Di Mauro M., Cito G., Polloni G y cols. Advantages and effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in peyronie's disease pain *European Urology Supplements* 17 (2018), P 225, 167–374
41. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ y cols. Peyronie's disease: AUA guideline. *J Urol* 2015; 194: 745–53
42. Ralph D, Gonzalez Cadavid N, Mirone V. y cols. The management of Peyronie's disease: EVIDENCE-based 2010 guidelines. *J Sex Med.* 2010;7:2359–2374