



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Relevancia de las nuevas terapias en el tratamiento
actual de la incurvación peneana del adulto
(Enfermedad de Peyronie)**

**Relevance of new therapies in the current treatment
of adult penile curvature
(Peyronie's disease)**

Autora: Cristina Abraira Meriel

Director: Dr. José Luis Gutiérrez Baños

Co-Director: Dr. Félix Campos Juanatey

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABREVIATURAS USADAS EN EL TEXTO	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Epidemiología.....	5
1.2 Etiopatogenia y fisiopatología.....	5
1.3 Factores de riesgo	6
1.4 Historia Natural y manifestaciones clínicas	7
1.5 Diagnóstico y evaluación	8
➤ Anamnesis.....	8
➤ Exploración.....	8
➤ Pruebas complementarias	8
a) Test de Kêlami.....	8
b) Test con inyección intracavernosa de prostaglandinas (IIC)	8
c) Ecografía peneana ±Doppler.....	8
d) Cuestionario de disfunción eréctil IIEF-5.....	9
e) Cuestionario de gravedad de la enfermedad PDQ.....	9
1.6 Opciones terapéuticas.....	9
➤ Tratamiento médico	9
a) UpToDate	10
b) Asociación Americana de Urología	11
c) Asociación Europea de Urología	11
➤ Tratamiento quirúrgico.....	12
a) Técnicas de plicatura	13
b) Técnicas de alargamiento de túnica	13
c) Prótesis de pene.....	15
1.7. Tratamiento con Colagenasa de Clostridium Histolyticum.....	15
➤ Mecanismo de acción	15
➤ Indicación en EP	15
➤ Eficacia clínica	16
➤ Seguridad	18
2. OBJETIVO.....	20
3. MATERIAL Y MÉTODOS	20

3.1 Diseño del estudio.....	20
3.2 Pacientes	20
➤ Anamnesis.....	20
➤ Exploración física	20
➤ Pruebas complementarias	20
3.3 Tratamientos	21
➤ Tratamiento con CCH.....	21
➤ Tratamiento quirúrgico.....	21
3.4 Evaluación de los objetivos	21
3.5 Análisis estadístico	22
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
4.1 Características de la población de estudio.....	23
4.2 Evaluación de la efectividad y seguridad de CCH.....	25
a) Evaluación de la efectividad	26
b) Evaluación de la seguridad	27
4.3 Evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento quirúrgico	28
a) Evaluación de la efectividad	28
b) Evaluación de la seguridad	29
4.4. Comparación indirecta del tratamiento con CCH y cirugía.....	30
5. CONCLUSIONES.....	32
6 . BIBLIOGRAFÍA.....	33
ANEXO I- CUESTIONARIO IIEF-5	36
ANEXO II- CUESTIONARIO PDQ.....	37
ANEXO III- PROTOCOLO PARA EL EMPLEO CCH EN HUMV.....	42
ANEXO IV- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	49
ANEXO V- CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO DE COMPLICACIONES QUIRÚGICAS(41).....	50
AGRADECIMIENTOS	51

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Peyronie (EP) condiciona la actividad sexual reduciendo la calidad de vida de los pacientes. En su fase crónica, los únicos tratamientos con evidencia son la cirugía y el tratamiento intralesional con Colagenasa de Clostridium Histolyticum (CCH).

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del uso en situación de práctica clínica habitual de CCH y su comparación indirecta con el tratamiento quirúrgico.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con EP en fase estable candidatos a tratamiento con CCH o cirugía, entre ene/2016 y dic/2018 en un hospital de tercer nivel. Análisis descriptivo y estadístico empleando como variable principal de eficacia los grados de disminución de la curvatura peneana. Como variable de seguridad se registraron los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART).

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes: 35 candidatos a CCH y 26 a tratamiento quirúrgico. La curvatura se redujo $-16,45^{\circ}$ (IC 95% $-21,19 - -11,71$) con CCH y $-46,87^{\circ}$ (IC 95% $-56,42 - -37,33$) tras cirugía. Se registraron 4 EART graves (hematomas), 3 tras CCH y 1 tras cirugía.

Conclusión: El tratamiento con CCH es efectivo y seguro en condiciones de práctica clínica habitual permitiendo ampliar las opciones de tratamiento activo en pacientes con EP.

Palabras clave: *Enfermedad de Peyronie; Colagenasa de Clostridium Histolyticum; Tratamiento Quirúrgico; Efectividad; Seguridad.*

ABSTRACT

Introduction: Peyronie's disease (PD) impairs sexual activity reducing patient's quality of life. In its chronic phase, the only treatments with evidence are surgery and local treatment with Collagenase of Clostridium Histolyticum (CCH).

Purpose: To evaluate the effectiveness and safety of the use of CCH in clinical practice and its indirect comparison with surgical treatment.

Material and methods: Retrospective cohort study of patients with stable phase PE selected to receive treatment with CCH or surgery, between Jan/2016 and Dec/2018 in a tertiary referral center. Descriptive and statistical analysis using degree of reduction of penile curvature as the main variable of effectiveness. As safety variable, adverse events related to treatment (AERT) were recorded.

Results: 61 patients were included: 35 candidates for CCH and 26 for surgical treatment. The curvature was reduced -16.45° (95% CI $-21.19 - -11.71$) with CCH and -46.87° (95% CI $-56.42 - -37.33$) after surgery. There were 4 severe EART (hematoma), 3 after CCH and 1 after surgery.

Conclusion: The treatment with CCH is effective and safe under conditions of usual clinical practice allowing to expand the options of active treatment in patients with PD.

Key Words: *Peyronie's Disease; Collagenase Clostridium Histolyticum; Operative Surgical Procedure; Treatment; Effectiveness; Safety.*

ABREVIATURAS USADAS EN EL TEXTO

AUA	Asociación Americana de Urología
AUX-I	Colagenasa purificada de Clostridium Histolyticum clase I
AUX-II	Colagenasa purificada de Clostridium Histolyticum clase II
CCH	Colagenasa de Clostridium Histolyticum
CMA	Cirugía Mayor Ambulatoria
DE	Disfunción Eréctil
EART	Eventos adversos relacionados con el tratamiento
EAU	Asociación Europea de Urología
EMA	European Medicines Agencia (Agencia Europea del Medicamento)
EP	Enfermedad de Peyronie
FDA	Food and Drug Administration (Agencia Americana del Medicamento)
IIC	Inyección Intracavernosa de prostaglandinas
IIEF-5	International Index of Erectil Funtion (Cuestionario de disfunción eréctil)
iPDE5	Fármacos orales inhibidores del enzima fosfodiesterasa 5
PDQ	Peyronie´s Disease Questionnarie (Cuestionario de gravedad de la enfermedad)
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SD	Desviación estándar
TGF-β1	Factor de crecimiento transformante beta 1

“ Todo parece imposible hasta que se hace”

Nelson Mandela

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Peyronie (EP), también conocida como induración plástica del pene, es una patología adquirida que consiste en la formación de una placa fibrosa localizada en la túnica albugínea. Condiciona una deformidad en el pene en erección y puede asociarse a dolor y a disfunción eréctil (DE) (1). Su nombre fue acuñado por primera vez por el Dr. François Gigot de La Peyronie, cirujano del Rey Luis XIV de Francia, quien en 1743 describió la formación de un tejido cicatricial de forma arrosariada a lo largo del dorso del pene en un tratado sobre DE (2).

1.1 Epidemiología

La prevalencia de la EP se estimaba clásicamente en torno al 1% en el mundo desarrollado, con una media de edad al diagnóstico de 53 años (1). Sin embargo, en las últimas décadas esta cifra se ha ido incrementando hasta más del 5%, lo que muchos autores han vinculado a las campañas de concienciación y publicidad sobre DE. Estas iniciativas, relacionadas con la aparición de los fármacos orales inhibidores de fosfodiesterasa 5 (iPDE5), han motivado que un mayor número de pacientes consulten por estas patologías (1).

Estudios recientes señalan tasas entorno al 3% en población masculina general (edad media 57,8) (3) frente al 16% en pacientes evaluados por DE (edad media 52,8)(4). Dentro de la población general, la prevalencia se incrementa considerablemente con la edad, desde el 1,5% entre 30-39 años, 3% 40-59 años, 4% entre 60-90 y 6,5 % en mayores de 70 años (3).

Por tanto, se cree que la prevalencia real de la EP está posiblemente infraestimada debido a la baja demanda de asistencia de los pacientes a los profesionales sanitarios. Esto es así en parte, por cierto componente de pudor y por otro lado, debido a la falta de actividad sexual asociada a la aparición de DE y/o al propio envejecimiento, que hace que muchos pacientes no sean conscientes de su patología, ya que la deformidad se manifiesta en erección(1) (5).

1.2 Etiopatogenia y fisiopatología

La etiología y patogénesis de EP continúa siendo foco de controversia, pese a las numerosas investigaciones. Se postula un origen multifactorial en el que la predisposición genética, el trauma, la isquemia y la alteración de los procesos de cicatrización del tejido juegan un papel clave(6).

La lesión esencial de la EP es la formación de una placa fibrosa en la túnica albugínea, mostrando su examen histológico cicatrización aberrante con alteración en la disposición de fibras de colágeno y disminución y desorganización de las fibras de elastina(1).

La túnica albugínea es una envoltura fibrosa avascular de los cuerpos cavernosos del pene. Su estructura es bilaminar en casi toda su circunferencia, está compuesta por una capa externa longitudinal y por una capa interna circular. La capa externa se adelgaza en los laterales y desaparece en zona media ventral, mientras que se engrosa en la zona ventral lateral al cuerpo esponjoso y en la zona dorsal. En el interior de los cuerpos cavernosos existen fibras de soporte intracavernosas que se anclan a la capa interna de la albugínea (1) (*Figura 1*).

Una de las hipótesis más aceptadas postula que los micro traumatismos repetidos en la inserción de fibras del septo podrían ser el elemento desencadenante del proceso inflamatorio que, sobre una base de predisposición genética, conduce a la fibrosis y la formación de la placa (6). El hecho de que

la mayoría de los pacientes con EP presenten placas en la zona dorsal podría relacionarse con su mayor grosor y su doble lámina lo cual podría facilitar su separación con la lesión (1).

Tras el traumatismo inicial, relacionado fundamentalmente con el acto sexual, se produce extravasación de sangre hacia la albugínea y la activación del fibrinógeno con la migración de células proinflamatorias y plaquetas al área de lesión, así como la liberación de citoquinas, factores de crecimiento y proteínas de matriz, responsables de la futura formación de la placa (1). Entre los numerosos factores involucrados, hay que destacar la importancia del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1), cuya vía de señalización se ha visto incrementada en los fibroblastos de pacientes con EP, promoviendo la síntesis de tejido conectivo y la inhibición del enzima colagenasa (7). Existen otras líneas de investigación que apuntan a un aumento de los inhibidores de las metaloproteinasas encargadas de degradar la matriz extracelular con su consiguiente acúmulo, así como un aumento de formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como otros de los diversos mecanismos que contribuyen al procesos de fibrosis en estos pacientes (1), (6),(8) (Figura 1).

Finalmente el resultado de estos traumatismos y de la alteración en el proceso de cicatrización (por factores genéticos y adquiridos) es la formación de placas en la albugínea. Estas placas, que pueden presentar diferente grado de calcificación, actúan como cicatrices impidiendo la expansión de esas partes de la túnica albugínea durante la erección. Dicha limitación origina la curvatura del pene hacia el lado de la placa, dificultando o impidiendo la penetración durante la relación sexual (1), (5).

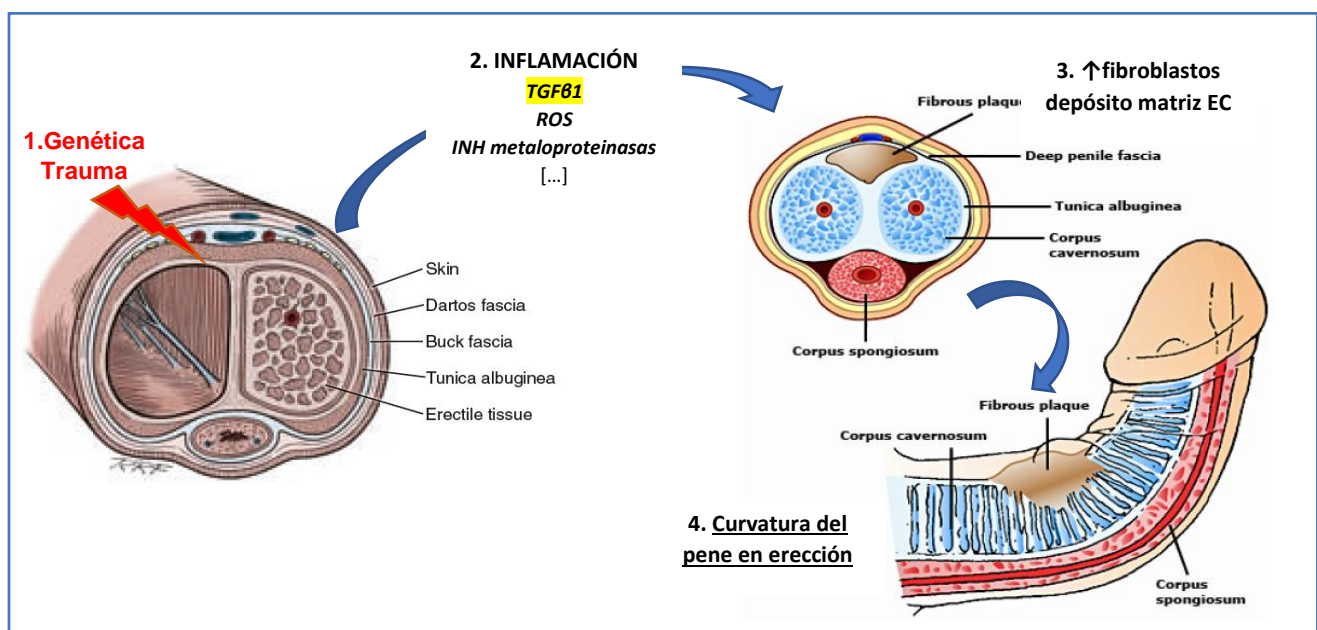


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico propuesto en el desarrollo de la EP. Adaptado de Jordan et al. (1)

1.3 Factores de riesgo

La EP presenta un patrón de agregación familiar identificado en 2% de los pacientes y asociación con subtipos HLA. Así mismo, se ha relacionado con numerosas enfermedades, de las cuales la enfermedad de Dupuytren es la que presenta la asociación más fuerte, estando presente entre el 10-40% de los pacientes con EP (1) (6), lo cual se haya en consonancia con la fisiopatología común de alteración de la degradación del colágeno y los procesos de cicatrización. Además se relacionado con una menor fuerza de asociación a traumatismos, cirugía transuretral, instrumentación transuretral,

timpanosclerosis, enfermedad de Ledderhose (contractura fascia plantar), enfermedad de Paget y gota (1) (6)(9). La hipertensión, el tabaco, la dislipemia y la diabetes también han sido propuestos como factores de riesgo, pero su relación con la disfunción endotelial y la disfunción eréctil podría estar actuando como factor de confusión(1)(9).

1.4 Historia Natural y manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos se distinguen dos fases. Una primera, denominada fase activa o inflamatoria, seguida de una segunda fase, estable o crónica. La fase activa suele caracterizarse por dolor, formación de placas fibrosas, acortamiento del pene y aparición de deformidad peneana. La incurvación puede progresar durante esta fase, que tiene una duración en torno a 12-18 meses en la mayoría de los pacientes (1). Posteriormente, se continua con la fase crónica, que se distingue por la estabilización de la deformidad, desaparición del dolor, calcificación o no de las placas y generalmente cronificación de la enfermedad (1)(5)(Figura 2).

Sin embargo, en un tercio de los pacientes, la EP se presenta como una aparición brusca de deformidad indolora, donde la fase aguda se identifica por el aumento progresivo de la deformidad del pene(1). Conviene destacar que la resolución espontánea de la curvatura tras la fase inicial es inferior al 13 %, existiendo un 40-48% de empeoramiento de la curvatura a los 12 meses de 22 grados de media, sin que existan factores identificables que nos permitan predecir el pronóstico individual al inicio de la enfermedad (1) (10).

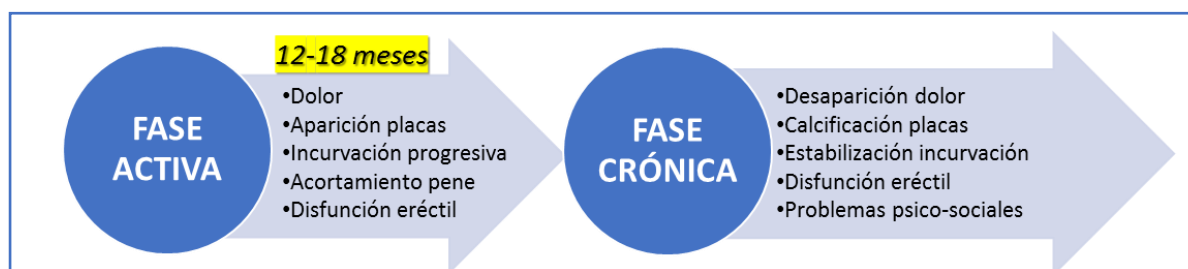


Figura 2. Historia Natural de la EP

Las deformidades peneanas presentes en EP son variadas. Pueden manifestarse como curvatura, hendidura, placa palpable o nódulo, deformidad en reloj de arena, acortamiento peneano (con o sin curvatura), o combinaciones de los anteriores (1)(5). De todos ellos, lo más habitual es la aparición de curvatura dorsal. En una revisión de 307 pacientes con EP, 46% presentaron curvatura dorsal, 29% lateral, 9% ventral y el resto combinaciones; el grado de deformidad fue inferior a 30° en 42,7%, entre 31-60° en 38,8% y mayor de 60° en 18,6% (11).

La relación entre la DE y la EP es difícil de evaluar. Según varios autores, la DE puede preceder al inicio de la EP, coexistiendo en el momento del diagnóstico en un tercio de los pacientes(1)(12). Con la evolución de la EP se incrementan las cifras de DE, pudiendo llegar en algunas series al 100% de los pacientes. Como hipótesis etiopatogénica se han postulado tanto factores puramente mecánicos (derivados de la deformidad, que imposibilita totalmente la penetración, generalmente con curvaturas > 45°), así como factores vasculares y psicológicos sobreañadidos (1).

El impacto de la enfermedad en la calidad vida de los pacientes así como en sus parejas es elevado. Principalmente ocurre a nivel psico-social, relacionado con ansiedad, síntomas depresivos y dificultad para las relaciones interpersonales. Algunas series citan tasas de un 48% de depresión(10). Los

pacientes manifiestan angustia en relación con el sexo, disminución de la autoconfianza, de la imagen personal y de la capacidad de disfrute sexual, así como preocupación por no satisfacer a sus parejas, lo cual favorece en gran medida el aislamiento del paciente(13).

1.5 Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico de la EP es fundamentalmente clínico, basado en la anamnesis y exploración física. En los últimos años se han introducido pruebas complementarias de imagen como la ecografía peneana y cuestionarios validados específicamente para esta enfermedad (1)(14)(15). A continuación se resumen las principales recomendaciones de las guías clínicas en EP de la Sociedad Europea de Urología (EAU) (14) y de la Sociedad Americana de Urología (AUA) (15), en sus actualizaciones de 2019 y 2015 respectivamente.

- Anamnesis: debe preguntarse por el modo de comienzo, posibles factores precipitantes, presencia de o no de dolor, duración, cambios y tipo de deformidad observada por el paciente, interferencia con las relaciones sexuales y estado de la función eréctil.
- Exploración: palpación de la posible presencia de placas, medición de la longitud peneana, documentación del estado de circuncisión y posibles anomalías (ej. Hipospadias). La medición de la longitud del pene debe realizarse de manera consensuada con el paciente y de forma estandarizada, midiendo la longitud del pene en su cara dorsal y desde su inicio en el pubis. Aunque las guías recomiendan una medición en erección, se ha comprobado que no hay diferencias con la medición del pene estirado en flacidez(16). Esta medida es especialmente importante, tanto para la toma de decisiones terapéuticas como para su documentación, ya que la pérdida de longitud no solo es una consecuencia conocida de la enfermedad (bien por su evolución o tras tratamientos), sino porque también es un motivo frecuente de preocupación y reclamación por parte del paciente(17).
- Pruebas complementarias:
 - a) *Test de Kêlami* : consiste en la realización de autofotografías del pene en erección en 3 proyecciones (lateral, sagital y superior). Sirve para medir de forma objetiva la curvatura y comparar su progresión. Alternativamente, puede inducirse una erección con inyección intracavernosa de prostaglandinas (IIC) en la consulta y realizar la toma de fotografías. El ángulo de incurvación debe medirse con la ayuda de un goniómetro (17).
 - b) *Test con inyección intracavernosa de prostaglandinas (IIC)*: tiene una doble función, por un lado permite la valoración de la curvatura en la consulta sin tener que esperar a las autofotografías o cuando los pacientes no son capaces de realizárselas o éstas son de mala calidad. Por otro, permite evaluar la función eréctil del paciente de cara a posibles indicaciones de tratamiento. Tanto las guías de práctica clínica europea como americana lo recomiendan(14)(15).
 - c) *Ecografía peneana ±Doppler*: permite evaluar y medir la presencia de placas, diferenciando si se encuentran o no calcificadas. Además combinando el modo Doppler con IIC se puede evaluar la integridad vascular y la respuesta eréctil del tejido cavernoso. Las guías no recomiendan su realización de forma rutinaria, sino en pacientes candidatos a tratamientos invasivos (14)(15).

d) *Cuestionario de disfunción eréctil IIEF-5* (International Index of Erectil Funtion), versión española (*Anexo I*): Se trata de una versión reducida y validada del IIEF-15. Es un cuestionario autoadministrado por el paciente donde se valoran 5 ítem que permiten detectar la presencia y gravedad de la disfunción eréctil (18). Cada ítem se puntúa de 1 a 5 con puntuación final entre 5 y 25.

e) *Cuestionario de gravedad de la enfermedad PDQ* (Peyronie's Disease Questionnaire) (*Anexo II*): es un cuestionario validado de 15 preguntas, específico para la EP, diseñado para medir el impacto psicosexual de la enfermedad y los resultados de tratamiento. El cuestionario se agrupa en 3 subdominios: 1) síntomas físicos y psicológicos (6 ítems) 2) síntomas de dolor (3 ítems), y 3) síntomas de preocupación (3 ítems). El cuestionario está diseñado también para ser autoadministrado y tiene como requisito haber mantenido relaciones en los 3 meses previos a completarlo (19).

Finalmente el clínico debe informar al paciente de las características de la enfermedad, incidiendo en su naturaleza benigna, pero explicando que puede comprometer su función sexual y su calidad de vida. Debe plantear la posibilidad de tratamiento y asesorar al paciente dentro las distintas opciones disponibles, valorando el riesgo-beneficio y fijando objetivos realistas (1)(5)(14)(15).

1.6 Opciones terapéuticas

Dentro de las opciones terapéuticas para el manejo de la EP se incluyen la observación, tratamiento médico (oral, tópico o intralesional) y tratamiento quirúrgico.

Dependiendo de la fase de la enfermedad, su gravedad y su impacto psicosocial podrán ofertarse al paciente unos u otros (1)(5)(14)(15). En la *Figura 3* se recoge nuestra propuesta de algoritmo diagnóstico-terapéutico, tratando de fusionar las principales recomendaciones de la Sociedad Americana de Urología y la Sociedad Europea de Urología, detallando su grado de recomendación (14)(15).

Existen escasas revisiones sistemáticas así como estudios clínicos con alto nivel de evidencia (ensayos clínicos aleatorizados controlados) en la EP. La mayoría de los estudios publicados contienen pequeño número de pacientes, carecen de grupo control y se aprecia falta de reproducibilidad y /o incapacidad de distinguir eficacia del tratamiento de la mejora espontánea de ciertos síntomas como el dolor, lo cual sucede en el curso natural de la enfermedad (5).

La mejora o resolución de la deformidad o curvatura continúa siendo el gold estándar para la evaluación de la eficacia de las terapias. Respecto a los objetivos secundarios suelen aparecer la medida del tamaño de placa (aunque está demostrado que no se correlaciona con la reducción en la curvatura) y la mejora en puntuaciones de cuestionarios como los de función eréctil (IIEF-5) o aquellos específicos de la enfermedad (PDQ) (1)(5).

Hasta la fecha, el tratamiento médico intralesional con colagenasa de *Clostridium Histolyticum* (CHH) es el único con indicación aprobada por las Agencias Americana y Europea del Medicamento (FDA y EMA), tras demostrar eficacia en dos ensayos fase III (multicéntricos, aleatorizado, doble ciego y controlados con placebo).

➤ Tratamiento médico

Existen números tratamientos descritos en la bibliografía para su uso en la EP. Como ya hemos comentado, los resultados de la mayoría de sus estudios tienen una validez limitada y a menudo

afloran resultados contradictorios, lo que hace difícil establecer unas recomendaciones uniformes. Esto es tal, que en función de las guías de práctica clínica consultada (UpToDate, Sociedad Americana de Urología y Sociedad Europea de Urología) encontramos distintas recomendaciones para el uso de un mismo fármaco. No obstante todas ellas coinciden en la opción de manejo conservador (observación) en pacientes con curvaturas < 30º y sin DE y señalan la terapia intralesional con CHH como el tratamiento médico de mayor evidencia (5)(14)(15).

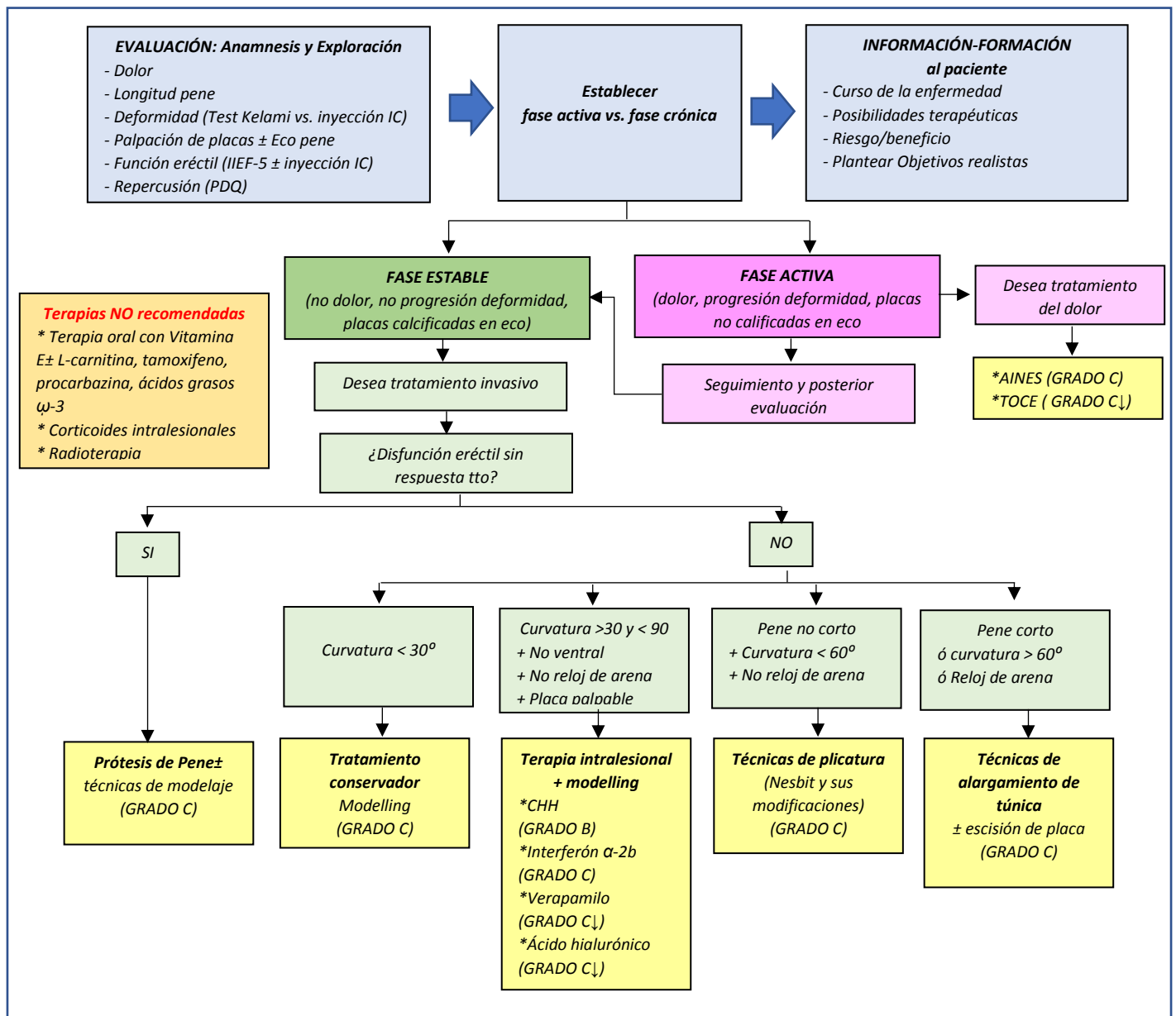


Figura 3: Propuesta de esquema diagnóstico-terapéutico en la EP a partir de las guías de EAU y AUA (14)(15).

a) UpToDate: Su última actualización en julio de 2018 recomienda iniciar tratamiento en todos los pacientes con pentoxifilina vía oral (400mg cada 8 horas) como primera línea, especialmente en los 3 primeros meses del debut de la enfermedad (Grado 2C). En pacientes con mala respuesta y una vez alcanzada la fase estable recomiendan el uso de terapia intralesional con CCH. En aquellos con enfermedad estable y curvaturas < 30º así como buena función eréctil recomiendan vigilancia(5).

b) Asociación Americana de Urología (AUA): La *Tabla 1* agrupa las principales recomendaciones acerca del tratamiento médico con su fuerza de recomendación (FR) y su grado de recomendación (GR) publicadas en el 2015(15).

	FR	GR
Tratamientos recomendados		
CHH intralesional + modelling: fase estable, >30° y <90°, sin DE.	Moderada	B
INFα intralesional	Moderada	C
Verapamilo intralesional	Condiciona	C
Terapia por onda de choque extracorpórea (TOCE): para el control del dolor	Condiciona	B
AINES: deben ofrecerse si es necesario para el control del dolor	Opinión de experto	
Tratamientos no recomendados		
Vitamina E± L-carnitina, tamoxifeno, procarbazona, ácidos grasos ω-3	Moderada	B
Terapia por onda de choque extracorpórea (TOCE): no indicado para reducción de curvatura o placa	Moderada	B
Iontoforesis con verapamilo	Moderada	C
Radioterapia	Moderada	C

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento médico de la guía de práctica clínica de la AUA (15).

c) Asociación Europea de Urología (EAU): En la *Tabla 2* se recogen las principales recomendaciones de tratamiento médico con su nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR) según su última actualización en 2019 (14).

	NE	GR
Tratamientos recomendados		
CHH intralesional: ha mostrado eficacia en la reducción de curvatura así como el tamaño de placa.	1b	B
INFα intralesional: puede reducir la curvatura, el tamaño de placa y el dolor.	1b	C
Verapamilo intralesional: puede reducir la curvatura y el tamaño de placa.	1b	C
Verapamilo gel 15% tópico: puede mejorar la curvatura y el tamaño de placa.	1b	C
Para-aminobenzoato potásico oral: puede reducir dolor y la placa y estabilizar la curvatura.	1b	C
Iontoforesis con verapamilo 5 mg y dexametasona 8 mg: puede mejorar la curvatura y el tamaño de placa	1b	C
Terapia por onda de choque extracorpórea (TOCE): puede mejorar el dolor, no la curvatura	1b	C
Dispositivos de tracción peneana (modelling) y la bomba de vacío: pueden reducir la deformidad e incrementar el tamaño del pene.	2b	C
Tratamiento conservador: elección en pacientes en la fase activa de la enfermedad. También constituye una opción en pacientes no candidatos a terapias invasivas y en pacientes cuya curvatura no compromete las relaciones sexuales (generalmente < 30°)	3	C
Tratamientos no recomendados		
Corticoides intralesionales: no se han asociado a reducción de curvatura, tamaño de placa o dolor	1b	B
Terapia por onda de choque extracorpórea (TOCE): no mejora la curvatura, sólo debe usarse con fines analgésicos	1b	C
Vitamina E y Tamoxifeno oral: no se ha asociado a reducción de curvatura o tamaño de placa	2b	B
Otros tratamientos orales (carnitina, pentoxifilina, colchicina): no recomendados	3	C

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento médico de la guía de práctica clínica de la EAU (14)

➤ Tratamiento quirúrgico

La primera publicación de cirugía en EP fue en 1950 por Lowsley y Boyce, empleando técnica de escisión e injerto(10). A partir de entonces se han desarrollado numerosos avances incorporando nuevos procedimientos que se detallarán a continuación.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es corregir la curvatura y permitir las relaciones sexuales con penetración. En este caso existe unanimidad en las indicaciones propuestas por las diferentes guías clínicas revisadas (14)(15)(20). La cirugía está indicada en aquellos pacientes en fase estable de la enfermedad, en los cuales la curvatura impide unas relaciones sexuales satisfactorias. Es importante asegurarse que el paciente se encuentra en fase estable, ya que la enfermedad activa puede comprometer los resultados de la intervención. Por esto, las guías clínicas recomiendan demorar la intervención hasta que el paciente se haya mantenido al menos 3 meses en fase estable (14)(20)

La evaluación preoperatoria es determinante para decidir el tipo de cirugía adecuada para cada paciente. Debe documentarse la longitud del pene, la dirección y grado de curvatura así como la existencia de deformidades especiales como la deformidad en “reloj de arena” o en “bisagra”. El uso de eco-doppler peniano puede ser de utilidad tanto para valorar la localización de la placa y su posible calcificación como para evaluar la vascularización, esto último será especialmente relevante cuando se consideren técnicas de alargamiento. En general se recomienda evaluación de la curvatura en consulta mediante IIC para una mayor precisión (20). Posteriormente y para cualquier técnica, siempre ha de realizarse una erección artificial en quirófano, para confirmar la curvatura a corregir. Esta erección se logra mediante inyección de suero salino en los cuerpos cavernosos (con un torniquete en la raíz de estos) o mediante IIC. Tras realizar cualquier procedimiento de corrección, es conveniente realizar una comprobación intraoperatoria del resultado, como paso previo a completar la intervención(14)(15)(20).

La información al paciente es fundamental. Deben explicarse los potenciales riesgos y los beneficios reales que la cirugía puede ofertar, así como cotejar las expectativas del paciente. Entre los riesgos específicos que deben discutirse están (14):

- 1) Riesgo de acortamiento de pene.
- 2) Aparición o empeoramiento de DE.
- 3) Pérdida de sensibilidad en pene o en glande.
- 4) Posibilidad de recurrencia de la curvatura.
- 5) Palpación de los puntos bajo la piel (en técnicas de plicatura).
- 6) Necesidad de realizar circuncisión en el mismo tiempo quirúrgico.

El factor más importante del éxito quirúrgico es la adecuada selección del paciente para cada tipo de procedimiento. Para su elección, es esencial considerar(20):

- 1) Tamaño del pene.
- 2) Tipo y magnitud de la deformidad.
- 3) Función eréctil y su respuesta al tratamiento farmacológico en caso de disfunción.
- 4) Expectativas del paciente.

Podemos agrupar las distintas opciones quirúrgicas en: técnicas de plicatura, técnicas de alargamiento de túnica e implantación de prótesis de pene (con o sin técnicas de corrección de la deformidad). Al igual que para el tratamiento médico de la EP, existen escasos datos de estudios con

alto nivel de evidencia, la mayoría proceden de estudios retrospectivos, generalmente no aleatorizados y sin grupo control o de consenso de paneles de expertos(14).

a) Técnicas de plicatura

Las técnicas de plicatura permiten enderezar el pene mediante un acortamiento de la albugínea en la cara convexa de la curvatura (habitualmente la zona opuesta a la placa). Todos los procedimientos de plicatura producen invariablemente una reducción en la longitud del pene debido a este acortamiento quirúrgico de la albugínea. Por ello estas técnicas deben realizarse en pacientes con una longitud de pene adecuada, con función eréctil preservada, y generalmente en curvaturas $<60^\circ$. En curvaturas $> 60^\circ$ también pueden plantearse, dado el menor riesgo de disfunción eréctil que conllevan estas técnicas comparadas con las técnicas de alargamiento de albugínea, pero debiendo asumir un mayor acortamiento peneano. Las técnicas de plicatura pueden realizarse con o sin escisión de la túnica albugínea así como con o sin incisión de la placa. Entre las técnicas más comunes se encuentran:

a.1. Nesbit: esta técnica fue descrita en 1965 por el urólogo Reed M. Nesbit (21). Se trata de un procedimiento que requiere la escisión de una o más elipses de túnica albugínea alrededor del punto de mayor curvatura de la zona contralateral a la placa y la posterior unión de los extremos con puntos de sutura (*Figura 4*).

a.2. Essed-Schroeder: en 1985, los urólogos con sendos apellidos introdujeron una variante del procedimiento de Nesbit menos invasivo, realizando la plicatura de la túnica albugínea sin escisión de esta. Así las suturas acortan la túnica albugínea contralateral al punto máximo de curvatura permitiendo enderezar el pene. La ventaja es que no requiere la apertura de la túnica y por tanto se esperan menos complicaciones, de hecho, la DE no se ha descrito hasta ahora como posible complicación(22).

a.3. Yachia: descrito en 1990, consiste en la realización de incisiones longitudinales en la albugínea que se cierran de forma horizontal siguiendo el principio de Heineke-Mikulicz (23).

a.4. Lue o "16 dot": es una técnica de plicatura pura descrita en 2002 (24), donde al igual que en Essed-Schroeder, no se realiza escisión de la túnica albugínea. Consiste en la realización de dos o tres pares de plicaturas hasta cubrir la longitud completa de la zona pendular del pene en la cara contralateral a la placa. Se realizan por tanto pares de suturas cuya tensión es ajustada hasta enderezar por completo el pene (*Figura 5*).

b) Técnicas de alargamiento de túnica

Las técnicas de alargamiento están especialmente indicadas en pacientes con pene corto, placas extensas, graves curvaturas ($>60^\circ$) o deformidades complejas (reloj de arena o bisagra) (14)(15)(20).

Estas técnicas, introducidas por Devine y Horton en 1974 (25), requieren incisión en la zona de la túnica donde asienta la placa o deformidad (zona cóncava) creando un defecto que será cubierto por un injerto, evitando así acortar la longitud del pene (*Figura 6*). Dependiendo de la localización de la deformidad, puede ser necesaria la disección del paquete neurovascular y/o cuerpo esponjoso, con el riesgo de daño del complejo nervioso dorsal y la pérdida de sensibilidad (20). Además esta apertura de la túnica albugínea se asocia a mayores tasas de DE debido a fuga venosa(14). Aunque el riesgo de acortamiento de pene es menor que en las técnicas de plicatura, está también descrito como

posible complicación. Por todo ello, los pacientes deben ser adecuadamente informados y conocer las posibles complicaciones y sus eventuales soluciones.

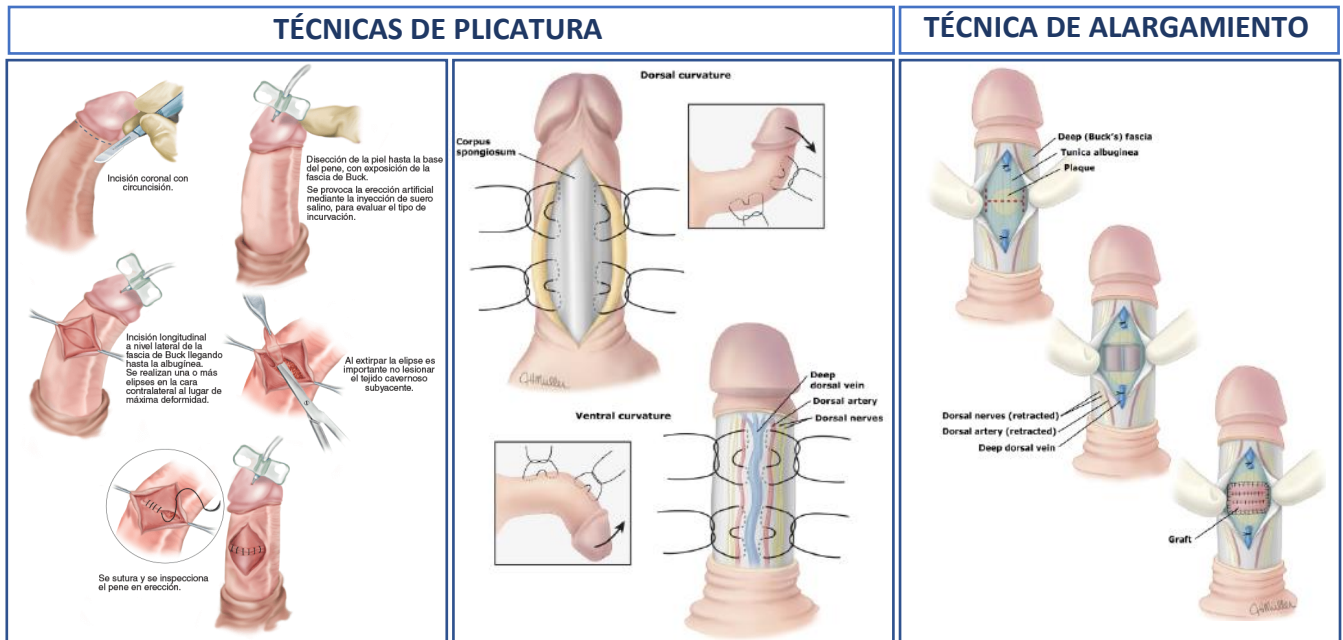


Figura 4: Técnica de Nesbit (21).

Figura 5: Técnica de Lue (19).

Figura 6: Técnica de alargamiento(19).

Desde su primera descripción se han publicado numeras variaciones de la técnica y distintos tipos de injertos. No existe un injerto ideal, y su elección depende de distintos factores incluyendo el tipo de deformidad y la disponibilidad. La contractura del injerto y fallos a largo plazo producen una tasa de un 17% de reintervenciones (20):

- 1) Injertos autólogos: dermis, vena, túnica albugínea, túnica vaginal, fascia temporal y mucosa bucal.
- 2) Aloinjertos de cadáver: pericardio, fascia lata, dura madre y dermis.
- 3) Xenoinjertos porcinos: submucosa de intestino delgado, pericardio y dermis.
- 4) Matrices hemostáticas : colágeno + fibrinógeno + trombina (Tachosil ®).
- 5) Injertos sintéticos: Gore-Tex® y Dacron®.

La presencia de DE preoperatoria, el uso de injertos grandes, la edad > 60 años y la deformidad en reloj de arena son factores riesgo de fracaso quirúrgico. En la *Tabla 3* se recoge una comparación indirecta de los resultados de distintos estudios con distintas técnicas(14).

	Nesbit	Plicatura	Alargamiento túnica
Resolución curvatura	79-100%	58-100%	74-100%
Acortamiento pene	4.7-30.8%	41-90%	0-40%
Recurrencia curvatura	4-26.0%	7.7-10.6%	0-16.7%
DE post-iq	0-13%	0-22.9%	0-15%
Hipoestesia	2-21%	0-21.4%	0-16.7%

Tabla 3. Resultados de las distintas técnicas quirúrgicas en EP
(datos de diferentes estudios, no comparativos) (13)

c) Prótesis de pene

La implantación de prótesis de pene es el tratamiento de elección en pacientes con EP y DE que no responde a tratamiento farmacológico. La implantación de prótesis puede realizarse con o sin modelado manual y acompañada o no de técnicas de corrección de la curvatura (plicatura, incisión de placa y/o injerto). En general se prefieren prótesis hidráulicas (*Figura 7*) respecto a las maleables ya que se ha reportado un mayor grado de satisfacción en los pacientes tras el implante (1)(14)(20). Las técnicas de corrección de la curvatura deben ser aplicadas en pacientes con curvaturas significativas ($>30^\circ$), las técnicas de reconstrucción se reservan para pacientes con deformidades graves o complejas y/o con calcificación de placas (20)



Figura 7: Prótesis hidráulica de pene de 3 componentes. (19)

1.7. Tratamiento con Colagenasa de Clostridium Histolyticum

En 2013 la colagenasa de Clostridium Histolyticum (CCH) fue autorizado por la FDA y la EMA como el primer y único tratamiento médico hasta la fecha para EP.

➤ Mecanismo de acción

Las colagenasas son las proteinasas que se encargan de hidrolizar el colágeno en condiciones fisiológicas. El fármaco autorizado se compone de una mezcla de colagenasas purificadas de Clostridium Histolyticum de clase I (AUX-I) y de clase II (AUX-II), que presentan una especificidad similar y a la vez complementaria por el sustrato. Ambas colagenasas escinden eficazmente el colágeno intersticial, pero en diferentes lugares de la molécula. Además, muestran preferencia por diferentes conformaciones (triple hélice para AUX I frente a desnaturalizada para AUX II). De esta manera su actuación conjunta aumenta la efectividad de la hidrólisis del colágeno (26).

➤ Indicación en EP

El tratamiento está indicado para pacientes adultos con EP con placa palpable y deformidad en la curvatura $\geq 30^\circ$ al inicio del tratamiento. La posología recomendada en ficha técnica es de un máximo

de 4 ciclos cada 6 semanas. Cada ciclo consta de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) administradas en un intervalo de 24-72 h, seguido de un procedimiento de modelado del pene de 1 a 3 días tras la 2ª inyección de cada ciclo. En caso de existir varias placas, solo se inyectará en la principal placa causante de la deformidad (26). En el *Anexo III* se describe de manera más detallada la técnica de administración y sus contraindicaciones.

➤ Eficacia clínica

Gelbard y sus colaboradores fueron los primeros en publicar la eficacia de CCH en EP en 1993, con una reducción de la curvatura frente a placebo de un 36 vs. 4% respectivamente en una muestra de 49 pacientes (27).

En 2013 los resultados pivotaes IMPRESS I y II con un total 612 pacientes incluidos, demostraron la superioridad de CCH frente a placebo permitiendo su autorización por las agencias reguladoras (28). La curvatura media basal de los pacientes incluidos fue en torno a 50º con un 22% de pacientes con curvaturas > 60º. No se incluyeron curvaturas superiores a 90º. En el análisis se mostró una reducción porcentual de curvatura frente a placebo de 34 vs. 18,2%. También se logró un aumento de la función eréctil según el cuestionario IIEF-15 (+1 vs. +0,4) y una reducción del tamaño de placa (0,4 vs. 0,2 cm) además de una disminución de los síntomas según cuestionario PDQ (-2,9 vs. -1,3), alcanzando significación estadística, pero no así en la reducción del dolor asociado (28).

A partir de entonces, se han llevado a cabo numerosos estudios postcomercialización (con diseños de menor nivel de evidencia) cuyas características principales se resumen en la *Tabla 4* (29). En todos ellos se ha demostrado reducción de la curvatura peneana, aunque no en todos se alcanzó significación estadística. Reseñar además otras conclusiones interesantes que han podido extraerse:

a) *Papel del modelado peneano*: dos de los estudios que evalúan el papel del modelado en el tratamiento con CCH no han encontrado diferencias significativas en términos de reducción de curvatura, dolor o función eréctil los pacientes tratados con CCH vs. CCH+ modelado, por lo que proponen que su papel podría ser más bien secundario(30)(31).

b) *Nuevas pautas de administración*: Raheem et. Al (32) validaron en 2017 un novedoso protocolo que acortaba la pauta de CCH a 3 ciclos de 1 sola dosis de 0,9 mg cada 4 semanas, en vez de la pauta tradicional de 4 ciclos de 2 dosis 0,58 mg cada 6 semanas. Esta pauta demostró efectividad similar a la estudios previos y con una administración más cómoda, corta y coste efectiva. Posteriormente ha sido utilizada con éxito en otros estudios por lo que se espera que en un futuro pueda ser la pauta que se imponga en la práctica clínica (33).

c) *Uso de CCH en fase activa*: Nguyen et al. (34) demostraron en un estudio en 2017 que la terapia con CCH puede ser efectiva y segura también en la fase activa de la EP, sin diferencias significativas en la reducción de la curvatura respecto a la fase crónica, abriendo una nueva propuesta para las guías de práctica clínica.

d) *Variables secundarias*: Distintos estudios han mostrados incrementos en el IIE-5, así como del PDQ (33)(32)(35)(36). Respecto a la longitud del pene, solo en 2 de los 5 estudios en los que fue evaluada, se encontró alargamiento significativo (36)(37)(33)(34)(32).

Estudio	Diseño	Intervención	N	Curvatura basal	Protocolo	Curvatura post- tto	p
Gelbard et al (1993) (27)	Aleatorizado	CCH vs placebo	22 (CCH) 27(placebo)	<u>Grupo 1</u> : $\leq 30^\circ$ y/o < 2 cm placa palpable <u>Grupo 2</u> : $30-60^\circ$ y/o 2-4 cm placa palpable <u>Grupo 3</u> : $> 60^\circ$ y/o > 4 cm placa palpable	<u>Grupo 1</u> : 6000 UI <u>Grupo 2</u> : 10 000 UI <u>Grupo 3</u> : 14 000 UI	Respuesta subjetiva Global: 36% vs. 4% <u>Grupo 1</u> : 100% vs. 25% <u>Grupo 2</u> : 36% vs. 0% <u>Grupo 3</u> : 13% vs. 0%	p < 0.007 (global) p = 0.03 (grupo 2)
Gelbard et al (2013) (28)	Aleatorizado (Fase III)	CCH vs placebo	401 (CCH) 211(placebo)	50.1 \pm 14.4 $^\circ$ vs. 49.3 \pm 14.0 $^\circ$	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h + modelling (en ambos grupos)	Disminución curvatura 34% vs. 18,2% (-17 \pm 14,8 $^\circ$ vs -9,3 \pm 13,6 $^\circ$)	p < 0.0001
Ralph et al. (2017) (30)	Aleatorizado	CCH + bomba vacío + modelling vs. CHH + bomba vacío	15 (grupo 1) 15 (grupo 2)	59.0 \pm 15.0 $^\circ$ (grupo 1) 58.3 \pm 12.2 $^\circ$ (grupo 2)	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h+ bomba vacío 2 veces al día tras 14 \pm 2 días de la 2 $^\circ$ inyección del ciclo hasta inicio de siguiente ciclo	Disminución curvatura 23.7 \pm 10.9 $^\circ$ vs 23.3 \pm 7.2 $^\circ$	NS*
Ziegelmann et al (2017) (31)	Prospectivo no aleatorizado	CCH + modelling (grupo 1) CCH (grupo 2)	35 (grupo 1) 16 (grupo2)	55.7 \pm 19.3 $^\circ$ (grupo 1) 50.8 \pm 19.8 $^\circ$ (grupo 2)	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h \pm modelling con el pene flácido un mínimo de 3h	Disminución curvatura 16.1 \pm 14.9 $^\circ$ (grupo 1) 20.8 \pm 15.3 $^\circ$ (grupo 2)	p < 0.001 (grupo1) p < 0.001 (grupo2)
Anaissie et al. (2017) (37)	Retrospectivo	CCH	77	58.2 \pm 17.9 $^\circ$	3 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h	41 \pm 17 $^\circ$	No disponible
Cocci et al (2018) (33)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	135	30 $^\circ$ (rango IC 30-60 $^\circ$)	3 ciclos cada 4 semanas de 1 inyección de CCH (0,9mg)	Disminución curvatura 19.07 $^\circ$ (30.0 -15.0 $^\circ$)	p < 0.01
Goldstein et al (2017) (35)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	189	46.9 \pm 12 $^\circ$	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h	Disminución curvatura 36.3% \pm 30.72%	p < 0.01
Levine et al (2015) (36)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	347	53 \pm 14.82 $^\circ$	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h	34.7 \pm 15.36 $^\circ$	p < 0.05
Nguyen et al (2017) (34)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	36 (grupo1) Fase aguda 126 (grupo2) Fase crónica	60.6 \pm 18.5 $^\circ$ (grupo 1) 56.9 \pm 15.2 $^\circ$ (grupo 2)	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h	43.9 \pm 16 (grupo 1) 41.3 \pm 15.3 (grupo 2)	NS
Raheem et al (2017) (32)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	53	54.17 \pm 15.38 $^\circ$	3 ciclos cada 4 semanas de 1 inyección de CCH (0,9mg)+ bomba vacío	37 $^\circ$ (rango: 12-57 $^\circ$)	p < 0.01
Yang et al (2016) (38)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	49	49.3 $^\circ$ (rango: 30-100 $^\circ$)	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h	Disminución curvatura 15.4 $^\circ$ (rango: 10-60 $^\circ$)	p < 0.01
Ziegelmann et al (2016) (39)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	27	60 $^\circ$ \pm 20.1	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h	37.4 \pm 21.2 $^\circ$	p < 0.01
Ziegelmann et al (2017) (40)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	52	45 $^\circ$ (rango 35-70)	4 ciclos cada 6 semanas de 2 inyecciones de CCH (0,58mg) en un intervalo de 24-72 h	Disminución curvatura 15 $^\circ$ (rango: 5-30)	p < 0.01

Tabla 4. Resumen de los principales estudios publicados con CCH en EP

➤ Seguridad

El perfil de seguridad global fue similar en los dos estudios fase 3 (551 pacientes con el fármaco). Se notificaron eventos adversos locales (pene e ingle) en un 84,2% de los pacientes tratados con CCH (vs. 36,3% pacientes con placebo), siendo la mayor parte de intensidad leve o moderada (79%) y con resolución completa en torno a 14 días, sin necesidad de intervención médica (26) (28).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (>45%) fueron hematoma, edema y dolor de pene. El resto de las reacciones adversas ocurrieron en <5% de los pacientes (*Tabla 5*). Seis pacientes sufrieron reacciones adversas de gravedad (1%), 3 roturas peneanas y 3 hematomas graves. Las 3 fracturas de cuerpos cavernosos y uno de los hematomas precisaron intervención quirúrgica con resolución completa. Otro de los hematomas precisó aspiración y el último se resolvió sin intervención(26) (28).

De los 539 tratados 75% y el 53,4% desarrollaron anticuerpos frente a AUX-I y AUX II respectivamente, tras el primer ciclo y un 99,2% y 98,4% al final del tratamiento. Sin embargo, no se notificaron reacciones adversas de tipo inmunológico(28).

TIPO DE EA	Nº (%) CCH	Nº (%) PLACEBO
Total EA	464 (84.2%)	102 (36.3%)
Equimosis pene	441 (80.0%)	73 (26.0%)
Edema pene	303 (55.0%)	9 (3.2%)
Dolor pene	250 (45.4%)	26 (9.6%)
Flictena hemorrágica	25 (4.5%)	0
Flictena pene	18 (3.3%)	0
Eritema pene	17 (3.1%)	3 (1.1%)
Prurito genital	17 (3.1%)	0
Erección dolorosa	16 (2.9%)	0
Disfunción eréctil	10 (1.8%)	1 (0.4%)
Decoloración piel	10 (1.8%)	0
Dolor en zona inyeca	9 (1.6 %)	2 (0.7%)
Vesículas en zona inyeca	7 (1.3%)	0
Edema localizado	7 (1.3%)	0
Dispareunia	6 (1.1%)	0
Prurito en zona inyeca	6 (1.1%)	0
Nódulo	6 (1.1%)	0
Dolor suprapúbico	6 (1.1%)	0

Tabla 5. Eventos adversos notificados >1%

Respecto a los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART) notificados en los ensayos clínicos postautorización, sus datos son concordantes con el ensayo pivotal (*Tabla 6*). De un total de 1214 pacientes, se notificaron eventos adversos graves en 34 (2,8%): 26 hematomas (solo 1 precisó aspiración, el resto manejo conservador), 4 roturas de pene (manejadas con tratamiento quirúrgico con total recuperación), 3 edemas y 1 hematuria. Todas ellas fueron resueltas con éxito sin secuelas posteriores. Las reacciones locales leve-moderada fueron frecuentes, al igual que en ensayo pivotal, notificándose entre un 84,2% a un 100% de los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos, y siendo en su mayoría hematomas menores, equimosis, edema, dolor y cambios en la coloración de la piel en la zona de inyección.

En conclusión, el tratamiento con CCH carece de efectos adversos sistémicos y puede ser aplicado de forma segura en pacientes con EP, con adecuada monitorización e información a los pacientes para la detección y tratamiento precoz de los posibles eventos adversos locales.

Estudio	Diseño	Intervención	N	EART
<i>Gelbard et al (1993)</i> (27)	Aleatorizado	CCH vs placebo	22 (CCH) 27(placebo)	Ningún EA relevante
<i>Gelbard et al (2013)</i> (28)	Aleatorizado (Fase III)	CCH vs placebo	401 (CCH) 211(placebo)	84,2% EA 79% leve-moderada 1.1% (6) EA graves: 3 hematomas y 3 roturas
<i>Ralph et al. (2017)</i> (30)	Aleatorizado	CCH + bomba vacío + modelling vs. CHH + bomba vacío	15 (grupo 1) 15 (grupo 2)	100% EA leve-moderado 0% EA graves
<i>Ziegelmann et al (2017)</i> (31)	Prospectivo no aleatorizado	CCH + modelling (grupo 1) CCH (grupo 2)	35 (grupo 1) 16 (grupo2)	No detallado
<i>Anaissie et al. (2017)</i> (37)	Retrospectivo	CCH	77	No detallado
<i>Cocci et al (2018)</i> (33)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	135	96.3% EA leve-moderado: 80% cambio coloración piel 12.6% hematoma 0% EA graves
<i>Goldstein et al (2017)</i> (35)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	189	93.1 % EA leve-moderado: 60% hematoma, 34% dolor, 30% edema 0% EA graves
<i>Levine et al (2015)</i> (36)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	347	85,3% EA leve-moderado 0,86% (3) EA graves: 2 hematomas (tto conservador) 1 ruptura pene (tto iq) resolución tras tto. 5 pac suspensión por EA
<i>Nguyen et al (2017)</i> (34)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	36(fase aguda) 126(fase crónica)	16% (17) EA graves: 11 hematomas, 3 edemas, 2 roturas pene (100% fase estable), 1 hematuria. (no dif fase crónica vs. fase aguda)
<i>Raheem et al (2017)</i> (32)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	53	100% EA leve-moderado: 100% edema, 100% equimosis 3,77 % (2) EA graves: 2 hematomas (1 aspiración, 1 tto conservador)
<i>Yang et al (2016)</i> (38)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	49	100% EA leves (100% cambio coloración lugar inyección) 10,2% (5) EA relevantes: 4 hematomas (tto conservador), 1 rotura pene (tto iq, resolución total)
<i>Ziegelmann et al (2016)</i> (39)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	69 * (solo 27 evaluados eficacia)	94,2 % EA: 89,2% leve-moderado (86% equimosis) 10% (7) EA relevantes: 7 hematomas (tto conservador)
<i>Ziegelmann et al (2017)</i> (40)	Prospectivo no aleatorizado	CCH	52	No detallado

Tabla 6. Resumen de los EART de los estudios publicados con CCH en EP

2. OBJETIVO

Como objetivo principal, nos planteamos evaluar la efectividad y seguridad del uso en situación de práctica clínica habitual de inyección intralesional de CCH en el tratamiento de la fase estable de la EP.

Como objetivos secundarios hemos seleccionado:

- 1) Describir el patrón de tratamiento de los pacientes con EP en fase estable en nuestro centro.
- 2) Comparar de manera indirecta los resultados obtenidos con la distintas terapias existentes para EP en nuestra práctica clínica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio:

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo sobre pacientes diagnosticados de EP y seleccionados para recibir tratamiento activo con CCH o cirugía, entre enero de 2016 y diciembre de 2018, en un hospital de tercer nivel.

Para la selección de los pacientes tratados con cirugía se solicitaron al registro oficial del hospital los pacientes intervenidos quirúrgicamente codificados con diagnóstico “Induración plástica del pene”, “Enfermedad de Peyronie” o “Curvatura del pene”. Los pacientes tratados con CCH se extrajeron de una base de datos prospectiva específica confeccionada por la Sección de Andrología del Servicio de Urología dicho hospital.

Una vez seleccionados los pacientes, la recogida de los datos se realizó a través de los evolutivos registrados en la historia clínica electrónica de acuerdo con la hoja confeccionada para su recogida (*Anexo IV*).

3.2 Pacientes:

Se seleccionaron pacientes adultos (>18 años) con EP en fase estable, determinada por criterio médico (ausencia de dolor espontáneo en el pene tanto en flacidez como en erección y ausencia de progresión de la incurvación de al menos 3 meses, habiendo pasado un mínimo de 12 meses desde el inicio de la EP).

Se recogieron variables demográficas y clínicas:

- Anamnesis: edad al diagnóstico, raza, comorbilidades (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y enfermedad de Dupuytren), historia de traumatismo peneano, disfunción eréctil previa, puntuación cuestionario IIEF-5, duración de la EP previa al inicio del tratamiento, presencia de fase dolorosa de la enfermedad y tratamiento previo de EP.
- Exploración física: tipo de deformidad (dorsal pura, dorso-lateral derecha, dorso-lateral izquierda, lateral izquierda, lateral derecha, ventral pura y reloj de arena), grados de curvatura (determinado según test de Kêlami), presencia o no de placa palpable, tamaño y localización de las placas y longitud del pene (medido en flacidez, en su cara dorsal desde el inicio a pubis)
- Pruebas complementarias: estudio de curvatura mediante inyección intracavernosa de alprostadilo (IIC) y estudio ecográfico (en caso de realizarse, presencia de calcificación de placas).

3.3 Tratamientos:

- Tratamiento con CCH: El tratamiento de los pacientes candidatos a CCH se realizó de acuerdo con el protocolo específico elaborado por la Sección de Andrología (*Anexo III*) aprobado en enero de 2017 por el Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital. Según el mismo, la inyección intracavernosa de CCH se administró en un máximo de 4 ciclos de 2 inyecciones, separadas entre si 1-3 días. Tras la 2ª inyección de cada ciclo se realizó modelling en consulta que posteriormente fue continuado de manera diaria por el paciente hasta el siguiente ciclo. Los pacientes fueron reevaluados tras los 2 primeros ciclos de tratamiento para decidir su continuidad o no con el mismo en función del grado de respuesta previo:

- a) Mejoría sintomática y corrección completa (<30°): valorar suspensión del tratamiento.
- b) Mejoría y corrección parciales: valorar completar 4 ciclos
- c) Ninguna mejoría o empeoramiento: valorar suspensión del tratamiento y plantear otras alternativas terapéuticas

Se registró el número de ciclos e inyecciones recibidos por cada paciente, la evaluación de la respuesta tras el 2º ciclo del tratamiento y la evaluación final una vez finalizado el tratamiento.

- Tratamiento quirúrgico: El tratamiento quirúrgico se determinó tras la valoración del paciente. Según las características de su EP y su función eréctil, de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes en ese momento, se decidió entre: realización de técnicas de plicatura cavernosa, técnicas de alargamiento de túnica o bien de implante de prótesis peneana asociado a modelado o a alguna de las técnicas anteriores.

Se registró el tipo de cirugía realizada en cada paciente, el tiempo de duración de la cirugía, el tipo de anestesia empleada, el tipo de hospitalización (hospital de día u hospitalización convencional) y el tiempo de hospitalización.

3.4 Evaluación de los objetivos:

- Evaluación de la efectividad: Para la terapia intralesional con CCH, como objetivo primario de nuestro estudio, se determinaron los grados de disminución de la curvatura al final del tratamiento y la capacidad de reanudar las relaciones sexuales con penetración.

Como indicadores secundarios de éxito se evaluaron: la valoración subjetiva tras el tratamiento, el grado de satisfacción del paciente, el cambio en la puntuación del cuestionario IIEF-5, el cambio en el tamaño del pene y la necesidad de tratamiento adicional.

Para la evaluación de los resultados de las intervenciones quirúrgicas los parámetros fueron los mismos.

Se excluyeron los pacientes sin registros de evaluación tras el tratamiento quirúrgico o con inyecciones de CCH. Se consideró como seguimiento mínimo 6 semanas tras cada tratamiento primario, dado que es el tiempo que clínicamente se aconseja diferir el reinicio de las relaciones sexuales tras los tratamientos quirúrgicos. Adicionalmente, 6 semanas nos permite evaluar adecuadamente la aparición de complicaciones relacionadas con las modalidades terapéuticas.

- Evaluación de la seguridad: para el análisis de seguridad se revisó el registro en la historia clínica de eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART). Se incluyeron aquellos presentados desde la administración de la primera dosis de CCH hasta 6 semanas después de la última dosis. Los EART de CCH se clasificaron como leves, moderados o graves de acuerdo con su estudio pivotal de autorización (28). Los EA graves se definieron como aquellos que causaron muerte, situación potencialmente mortal, hospitalización, discapacidad o incapacidad persistente o significativa así como otros eventos de importancia médica basados en el criterio del clínico (que precisaron suspensión del tratamiento, visitas adicionales, tratamiento específico y/o seguimiento estrecho de su evolución).

En el caso de los EART de los pacientes quirúrgicos se dividieron en complicaciones precoces (aquellas presentadas en los primeros 30 días de la intervención) y en tardías (aparecidas entre 1 y 12 meses tras la cirugía). Las complicaciones precoces se clasificaron de acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo para complicaciones quirúrgicas (41), se consideraron EA graves a partir del grado III de esta clasificación (*Anexo V*).

3.5 Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó por intención de tratar. Para el análisis de eficacia se incluyeron aquellos pacientes con registro clínico de valoración tras el final del tratamiento. Para el análisis de seguridad se incluyeron todos los sujetos que recibieron al menos una inyección de CCH o fueron sometidos a intervención quirúrgica.

El análisis se llevó a cabo usando el programa informático IBM SPSS Statistics versión 25.0. Las variables continuas con distribución normal se representaron por media y desviación estándar (SD) y en caso de distribución no normal con mediana y rango intercuartílico (IQR). Para la comprobación del supuesto de normalidad de las distribuciones se empleó la prueba de Shapiro-Wilks en vez de Kolmogorov-Smirnov, dado el pequeño tamaño de la muestra y la aparición de discrepancias entre ambas. Las variables cualitativas se representaron en porcentajes.

Se utilizó la prueba t de Student de dos colas para comparaciones de variables continuas normales, la U de Mann-Whitney para comparaciones de variables continuas no normales y la prueba de Chi Cuadrado para el análisis de variables cualitativas. Para comparaciones antes y después del tratamiento se empleó la prueba de T de Student para datos emparejados. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

4.1 Características de la población de estudio

Entre enero de 2016 y diciembre de 2018 se incluyeron un total de 61 pacientes, que recibieron tratamiento activo para la EP, 26 (42,6%) con cirugía y 35 (57,4%) con inyección intralesional de CCH. En la *Figura 8* se muestra la distribución de los pacientes y su seguimiento.

Las principales características de los pacientes están recogidas en la *Tabla 7*, tanto de manera global como estratificadas por tratamiento. Cabe destacar que no se encontraron diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos de tratamiento, lo que permite dar cierta validez a la comparación indirecta posterior de los resultados entre ambos tratamientos.

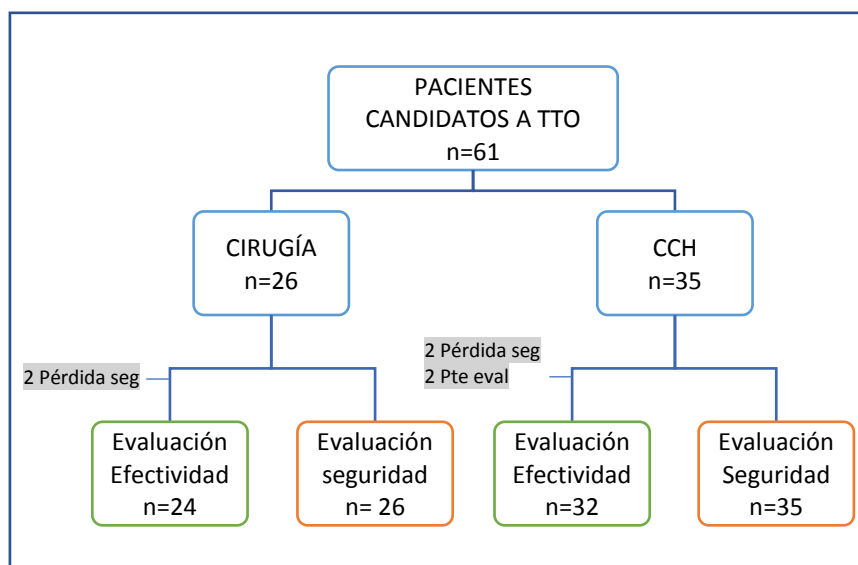


Figura 8. Esquema de la distribución de pacientes incluidos en el estudio.

La edad media \pm SD al diagnóstico fue de $55,05 \pm 12,56$ años, lo que

concuera con los datos de la bibliografía revisada, que la sitúan en torno a los 53-57 años (1)(4). El total de los pacientes incluidos fueron de raza caucásica. Respecto a las comorbilidades, destacar que solo 5 pacientes (8,2%) presentaban enfermedad de Dupuytren, algo menor que en las series publicadas donde aparecen entre 10-40% siendo la enfermedad con asociación más fuerte con EP (1)(6). Más de un tercio de la población de estudio presentaba hipertensión y dislipemia como factores de riesgo cardiovascular y 8 pacientes (13,11%) referían traumatismo de pene previo al desarrollo de la enfermedad. La presencia de DE previa se situó en torno a un tercio de los pacientes (36% total, 40% CCH y 30% cirugía) también en consonancia con los resultados de estudios previos publicados (1) (12), con una media \pm SD de puntuación en el cuestionario IIEF-5 de $15,98 \pm 5,54$ puntos.

La mediana (rango) de tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico fue de 10 (2-168) meses, siendo la mediana para el inicio de tratamiento activo de 19 (12-170) meses. Veinticinco pacientes (40,9%) refirieron fase dolorosa, 18 (51,4%) en el grupo de CCH vs. 7 (26,9%) en el grupo de cirugía - diferencia próxima a la significación estadística ($p=0,054$)- con una mediana (rango) de duración de 11 (2-14) meses. Estos porcentajes son sustancialmente menores que en las series descritas en las que se recogen en torno a un 60% de pacientes con fase dolorosa (1).

Respecto a las características de la deformidad peneana, en su mayoría fueron dorsales puras: 27 (44,3%) del total, 18 (51,4%) en el grupo de CCH y 9 (34,6%) en el grupo de cirugía, siendo ésta la curvatura más frecuente de los pacientes con EP recogida en la bibliografía (11) (*Figura 9*). El segundo tipo más habitual fue la dorso-lateral izquierda, en torno a un tercio de los pacientes en ambas series.

Ninguno de los pacientes incluidos presentó curvaturas especiales (reloj de arena o bisagra).

El grado medio \pm SD de curvatura basal fue de $51,02^{\circ} \pm 12,94$ global, siendo en el grupo de CCH ligeramente inferior al de cirugía $49,1^{\circ} \pm 13,37$ vs. $53,75^{\circ} \pm 19,07$ ($p=0,184$). Un total de 10 pacientes (28,6%) en el grupo de CCH vs. 10 pacientes (38,4%) en el grupo de cirugía presentaron curvaturas superiores a 60° , siendo superiores a 90° en 2 (5,7%) y 3 (11,5%) pacientes respectivamente. Estos grados de curvatura de nuestros pacientes se sitúan en las medias de los estudios publicados de pacientes candidatos a tratamientos activos, si bien en el caso de CCH la mayoría de estudios excluyeron curvaturas $>90^{\circ}$ (14)(15)(20).

Todos los pacientes del grupo de CCH presentaban placa palpable vs. 16 (61,5%) de los pacientes en el grupo de cirugía, con una longitud media \pm SD de $2,46 \pm 1,12$ cm vs. $2,31 \pm 2,13$ cm ($p=0,787$). La localización de la placa en ambos grupos fue mayoritariamente en el tercio medio peneano (45,7 % CCH vs. 43,8% cirugía) (Figura 9).

La longitud del pene se registró en el 100% de los pacientes del grupo de CCH vs. 50% de los

pacientes de cirugía, con una media \pm SD de $10,16 \pm 1,92$ cm vs. $11,3 \pm 2,13$ cm respectivamente ($p=0,397$). En relación con los estudios complementarios, la ecografía-doppler peneana fue realizada en 34 pacientes (55,7%); 20 (57,1%) en el grupo de CCH vs. 12 (53,8%) en el grupo de cirugía. El estudio con IIC tan sólo se realizó en 3 pacientes (4,9%); 2 (5,7%) en el grupo de CCH y 1 (2,8%) en grupo de cirugía. Ante estos resultados resaltar la importancia reflejada en las guías actuales de práctica clínica, tanto de la EAU como de la AUA (14)(15), del registro sistemático de la longitud

	TOTAL (n=61)	CCH (n=35)	Cirugía (n=26)	p
Edad al dx (años), media (SD)	55,05 (12,59)	56,97 (12,11)	52,46 (12,99)	0,452
Raza caucásica	61 (100%)	35 (100%)	26 (100%)	ns
Comorbilidad				
HTA	23 (37,7%)	15 (42,9%)	8 (30,8%)	0,335
DLP	27 (44,3%)	19 (54,3%)	8 (30,8%)	0,067
DM	5 (8,2%)	5 (14,3%)	3 (11,5%)	0,753
Enf Dupuytren	5 (8,2%)	3 (8,6%)	2 (7,7%)	0,901
Hª trauma pene	8 (13,11%)	4 (11,4%)	4 (15,4%)	0,651
DE previa	22 (36,1%)	14 (40%)	8 (30,8%)	0,458
IIEF-5 previo	46 (75,4%)	33 (94,3%)	13 (50%)	
Puntuación, media (SD)	15,98 (5,54)	15,68 (5,56)	14,88 (5,61)	ns
TTO EP previo	4 (6,6%)	2 (5,7%)	2 (7,7%)	ns
Oral	1 (1,6%)	1 (2,9%)	0	ns
CCH	1 (1,6%)	0	1 (3,8%)	ns
Cirugía	2 (3,3%)	1 (2,9%)	1 (3,8%)	ns
Meses hasta el dx mediana (rango)	10 (2-168)	11,5 (2- 48)	11 (2-168)	0,797
Meses hasta el tto mediana (rango)	19 (12-170)	18 (14- 91)	20,5 (12-170)	0,236
Fase dolorosa	25 (40,9%)	18 (51,4%)	7 (26,9%)	0,054
Duración (meses), mediana (rango)	11 (2-14)	11,5 (4-14)	10 (2-12)	0,193
Deformidad				
Dorsal pura	27 (44,3%)	18 (51,4%)	9 (34,6%)	ns
Dorso-Lateral dcha.	4 (6,6%)	2 (5,7%)	2 (7,7%)	ns
Dorso-Lateral izq.	18 (29,5%)	10 (28,6%)	8 (30,8%)	ns
Lateral dcha.	0	0	0	ns
Lateral izq.	10 (16,4%)	5 (14,3%)	5 (19,2%)	ns
Ventral pura	2 (3,3%)	0	2 (7,7%)	ns
Reloj arena o bisagra	0	0	0	ns
Curvatura (grados), media (SD)	51,02 (15,94)	49,1 (13,37)	53,75 (19,07)	0,184
<30°	1 (1,6%)	0	1 (3,8%)	ns
30-59°	38 (62,3%)	25 (71,4%)	13 (50%)	ns
60-89°	15 (24,6%)	8 (22,9%)	7 (26,9%)	ns
$\geq 90^{\circ}$	5 (8,2%)	2 (5,7%)	3 (11,5%)	ns
No detallado	2 (3,3%)	0	2 (7,7%)	ns
Placa palpable	51 (86,6%)	35 (100%)	16 (61,5%)	ns
Tamaño (cm), media (SD)	2,42 (1,07)	2,46 (1,12)	2,31 (2,13)	0,787
Localización placa				
1/3 distal	14 (27,5%)	12 (34,3%)	2 (12,5%)	ns
1/3 medio	23 (45,1%)	16 (45,7%)	7 (43,8%)	ns
1/3 proximal	5 (9,8%)	3 (8,6%)	2 (12,5%)	ns
Placa completa (>1/3)	7 (13,7%)	4 (11,4%)	3 (18,8%)	ns
No detallado	2 (3,9%)	0	2 (12,5%)	ns
Registro longitud de pene	48 (78,7%)	35 (100%)	13 (50%)	
Longitud (cm), media (SD)	10,9 (1,97)	10,16 (1,92)	11,3 (2,13)	0,397
Estudio con ECO	34 (55,7%)	20 (57,1%)	14 (53,8%)	0,798
Calcificación placa	9 (26,5%)	6 (30%)	3 (21,4%)	0,577
Estudio con IIC	3 (4,9%)	2 (5,7%)	1 (3,8%)	0,742

Tabla 7. Resumen de las características de los pacientes incluidos en el estudio.

peneana así como la recomendación y utilidad del empleo de estudios complementarios con eco-doppler e ICC en pacientes candidatos a tratamiento invasivo como puntos potenciales de mejora futuros.

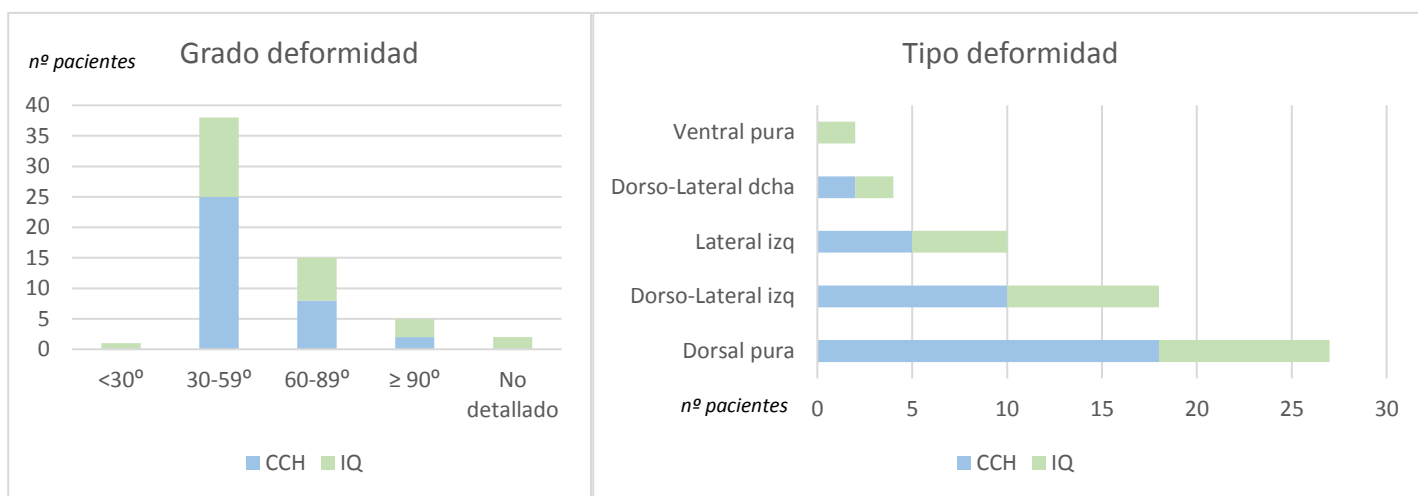


Figura 9. Distribución de curvatura y deformidad de la población de estudio.

4.2 Evaluación de la efectividad y seguridad de CCH

Se incluyeron un total de 35 pacientes tratados con inyección intralesional de CCH durante el período de estudio. Se registraron un total de 4 pérdidas en el análisis de evaluación de la efectividad, 2 de ellos por interrupción de su seguimiento y ausencia de registros posteriores y otros 2 por no haberse cumplido el período de 6 semanas desde la última dosis de CCH en la fecha del final del seguimiento. Todos los pacientes fueron incluidos en la evaluación de la seguridad.

En la *Figura 10* se muestra el diagrama de flujo de los pacientes tratados con CCH con las suspensiones realizadas tras cada ciclo de tratamiento. Los pacientes recibieron una media \pm SD de $2,94 \pm 0,90$ ciclos de tratamiento con CCH. Un paciente (2,86%) recibió un solo ciclo, 12 (24,3%) recibieron 2 ciclos, 10 (28,6%) 3 ciclos y 12 (24,3%) 4 ciclos. Estos resultados contrastan en cierta manera con los estudios pivotaes de autorización de CCH en los que el 78,8% de los pacientes recibieron el

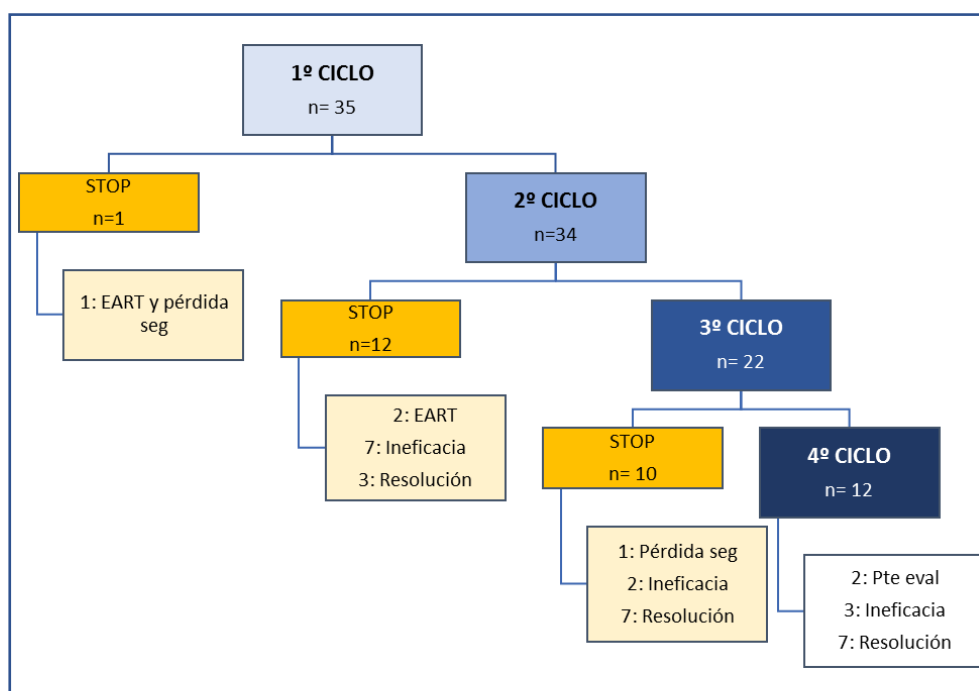


Figura 10. Diagrama de pacientes tratados con CCH

total de 4 ciclos (28). Sin embargo, concuerdan con estudios posteriores, que demostraron que las mayores tasas de respuesta ocurren en los primeros ciclos, no beneficiándose sustancialmente de ciclos adicionales (32)(33)(37).

Como dato adicional proporcionado por el Servicio de Farmacia del Hospital el coste total del tratamiento con CCH fue de 131818 € (89 viales con precio de 697,45€/vial), siendo el gasto medio de 3766,23€ por paciente. Estos datos podrán ser de gran utilidad de cara a la realización de estudios farmacoeconómicos (coste-efectividad), un área del cual aún no existen datos publicados en el tratamiento de la EP.

a) Evaluación de la efectividad

La media \pm SD de curvatura al inicio del tratamiento fue de $48,22^{\circ} \pm 11,36$. Tras el tratamiento con CCH se apreció una reducción de la curvatura de $-16,45^{\circ}$ (IC 95% $-21,19 - -11,71$). La media \pm SD de la curvatura final fue de $31,77^{\circ} \pm 13,13$ con un porcentaje de cambio respecto al basal de $34\% \pm 26,79,11$ (Tabla 8).

Respecto a los objetivos secundarios, no observaron diferencias significativas respecto al cambio en la puntuación del cuestionario IIEF-5 (basal $17,04 \pm 6,24$ vs. final $16,57 \pm 6,44$) ni en la longitud del pene (basal $10,43 \text{ cm} \pm 1,72$ vs. final $10,40 \text{ cm} \pm 1,79$).

Parámetro	N	Basal	Fin tto	Cambio	% cambio	IC 95%	p
Grados curvatura, media \pm SD	31	48,22 \pm 11,36	31,77 \pm 13,13	-16,45 \pm 12,92	34 \pm 26,79,11	(-21,19 - -11,71)	<0,001
IIEF-5	21	17,04 \pm 6,24	16,57 \pm 6,44	-0,48 \pm 5,52	2,76 \pm 31,72	(-1,990 -2,943)	0,691
Tamaño pene	21	10,43 \pm 1,72	10,40 \pm 1,79	-0,02 \pm 1,52	0,19 \pm 14,57	(-0,66 - 0,71)	0,944

Tabla 8. Efectividad del tratamiento con CCH.

En relación con la valoración subjetiva tras el tratamiento se consideró éxito total en 6 pacientes (19,3%), éxito parcial en 14 (45,2%) y fracaso en 11 (35,5%). En 17 pacientes (54,83%) se propuso tratamiento alternativo tras CCH: en 14 (45,2%) se indicó cirugía y en 3 (9,68%) tratamiento médico de la DE. Trece pacientes (42%) se mostraron satisfechos con el tratamiento frente a 9 (29%) que se manifestaron insatisfechos y 9 (29%) en los que no se registró su valoración. Con respecto a las modificaciones en el tamaño del pene 9 pacientes (42,8%) notificaron acortamiento, 7 (33,3%) alargamiento y 5 (23,8%) no refirieron modificaciones.

Los resultados de nuestro estudio respecto a la variable principal (reducción de la curvatura) muestran concordancia con los resultados recogidos en el ensayos pivotales de autorización de CCH (IMPRESS I, II)(28), en los cuales a partir de curvatura basal de $50,1^{\circ} \pm 14,4$ se consiguió una reducción porcentual del 34%, muy similar a la obtenida en nuestros pacientes. Destacar a este respecto que un 22% de sus pacientes incluidos presentaban curvaturas superiores a 60° y ninguno superior a 90° frente un 28,6% en nuestro grupo con curvaturas superiores a 60° y 5,7% superiores a 90° . Adicionalmente el estudio pivotal excluyó pacientes con placas calcificadas, mientras que en nuestra población 6 pacientes (19,35%) mostraban calcificación en el estudio ecográfico (pudiendo ser mayor el porcentaje real, ya que este estudio sólo se realizó en 20 pacientes).

El porcentaje de respondedores tras el tratamiento del estudio pivotal se situó en un 60,8 % y al contrario que en nuestro estudio se alcanzó significación estadística en la mejora el IIEF-5 y también en el cuestionario PDQ. Al igual que en nuestro caso no se alcanzó significación en la mejora de la longitud del pene, pero en su estudio no se notificó ningún caso de acortamiento del pene. Resaltar que los estudios pivotaes no registraron la indicación de tratamientos alternativos tras el uso de CCH, lo cual otorga a nuestro estudio cierta relevancia adicional.

Por tanto nuestros resultados confirman la efectividad del tratamiento con CCH en la reducción de la curvatura en la práctica clínica habitual y con un porcentaje de éxito en torno al 64,5%. No obstante en más de la mitad de los pacientes se propusieron tratamientos adicionales, siendo el tratamiento quirúrgico el pilar fundamental del rescate de estos pacientes. Sería importante incluir en estudios futuros el análisis de cuestionarios validados de gravedad de la enfermedad como el PDQ para evaluar de una manera más estandarizada el éxito del tratamiento.

Además reseñar que a pesar del tamaño muestral limitado, nuestro estudio muestra como fortaleza su realización en la práctica clínica habitual, incluyendo pacientes con curvaturas mayores a las de los ensayos pivotaes y con calcificaciones ecográficas, no contenidas en estudios previos y registrando variables adicionales como la propuesta de tratamientos alternativos.

b) Evaluación de la seguridad

Se registraron un total de 33 EART en 25 pacientes (71,4%) a lo largo del tratamiento con CCH. Un total de 3 (8,57%) pacientes suspendieron el tratamiento por EART, 1 de ellos tras el primer ciclo y los otros 2 tras el segundo. En la *Tabla 9* se resumen los resultados de los EART de CCH.

Del total de EART, 30 (90,9%) fueron considerados de carácter leve-moderado, siendo en su mayoría hematomas superficiales (13 pacientes, 37,1%). Se recogieron 3 EART graves en 3 pacientes (8,57%), todos ellos correspondieron a hematomas importantes, de los cuales uno precisó tratamiento antibiótico, otro requirió suspensión de una dosis de CCH seguimiento y el último se manejó con tratamiento conservador.

Los EART de nuestro estudio, son también concordantes con los registrados en los ensayos pivotaes y post-autorización confirmando la seguridad del uso de CCH en práctica clínica habitual. Observamos como los EART leves-moderados son muy frecuentes, sobre todo pequeñas reacciones a nivel local en relación con la administración, siendo infrecuentes los EART graves.

<i>Pacientes incluidos evaluación seguridad</i>	35 (100%)
<i>Pacientes con EA</i>	25 (71,4%)
<i>Nº de EA</i>	33
<i>EA moderado leves</i>	30 (90,9%)
<i>Hematoma superficial</i>	13 (37,1%)
<i>Acortamiento pene</i>	9 (25,7%)
<i>*cm media (SD)</i>	1,38 (0,781)
<i>Flictena hemorrágica</i>	3 (8,6%)
<i>Edema</i>	2 (6,1%)
<i>Dolor púbico</i>	2 (6,1%)
<i>Picor</i>	1 (3%)
<i>EA graves</i>	3 (9,1%)
<i>Hematoma importante</i>	3 (9,1%)

Tabla 9. Resumen de EART de CCH

Destacar que en nuestro estudio registró acortamiento del pene en 9 pacientes (25,7%), con una media \pm SD de 1,38 \pm 0,78 cm, siendo un EART que no había sido registrado previamente en los estudios pivotaes ni en la bibliografía revisada. Por otro lado no se notificaron otros EART como la rotura de pene, aunque a este respecto destacar como limitación nuestro pequeño tamaño muestral.

4.3 Evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento quirúrgico

Se incluyeron un total de 26 pacientes intervenidos quirúrgicamente durante el período de estudio. Se registraron un total de 2 pérdidas en el análisis de evaluación de la efectividad, ambos por pérdida de su seguimiento y ausencia de registro a las 6 semanas post-intervención. Todos los pacientes fueron incluidos en la evaluación de la seguridad.

Se emplearon técnicas de plicatura en 20 pacientes (76,9%), alargamiento de albugínea en 5 pacientes (19,2%) (2 con injerto de pericardio bovino y 3 con Tachosil[®]) y en 1 paciente (3,8%) se colocó una prótesis peneana. Las características principales de las técnicas empleadas se resumen en la *Tabla 10*.

El tiempo medio \pm SD de cirugía fue de 88,7 min \pm 52,48 siendo inferior para las técnicas de plicatura vs. alargamiento de túnica y prótesis (72 \pm 37,81 vs. 146 \pm 68,41 vs. 120 min). Se empleó anestesia general en 8 procedimientos (30,8%), en 4 (20%) de plicatura, 3 (60%) de alargamiento de túnica y en el paciente de prótesis. El resto de intervenciones se realizaron bajo anestesia raquídea. Fueron en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA) 18 de los 26 procedimientos (69,8%), todos ellos correspondientes a las técnicas de plicatura (90%). El resto requirieron hospitalización convencional. El tiempo medio \pm SD de hospitalización fue de 26,13 horas \pm 26,68, siendo nuevamente inferior para la técnica de plicatura vs. alargamiento de túnica y prótesis (17,07 \pm 22,99 vs. 58,8 \pm 34,23 vs. 44 h).

	Global Cirugía	Plicatura	Alargamiento túnica	Prótesis
Número pacientes	26 (100%)	20 (76,9%)	5 (19,2%)	1 (3,8%)
Tiempo medio cirugía (min), media (SD)	88,7 (52,48)	72 (37,81)	146 (68,41)	120
Tipo anestesia				
Raquídea	18 (69,2%)	16 (80%)	2 (40%)	0
General	8 (30,8%)	4 (20%)	3 (60%)	1 (100%)
Tipo hospitalización				
CMA	18 (69,2%)	18 (90%)	0	0
Hospitalización convencional	8 (30,8%)	2 (10%)	5 (100%)	1 (100%)
Tiempo medio hospitalización (horas), media (SD)	26,13 (29,68)	17,07 (22,99)	58,8 (34,23)	44

Tabla 10. Resumen de las características de la cirugía.

En conclusión, las técnicas de plicatura, empleadas en candidatos adecuados, permiten reducir los tiempos quirúrgicos y de estancia hospitalaria, siendo en su mayoría posible su realización ambulatoria. Se espera por tanto una recuperación más precoz y menor número de complicaciones en estos pacientes.

a) Evaluación de la efectividad

La media \pm SD de curvatura previo a la cirugía fue de 53,75° \pm 19,97 (plicatura: 50,55° \pm 18,7; alargamiento de túnica: 67° \pm 17,89; prótesis: 45°). Tras el intervención se apreció una reducción de la curvatura de -46,87° (IC 95% -56,42 - -37,33). La media \pm SD de la curvatura final fue de 6,87° \pm 9,98 con un porcentaje de cambio respecto al basal de 87,2% \pm 42,03. En el análisis por subgrupos, la plicatura permitió una reducción de -45,55° (IC 95% -56,41- -37,33), el alargamiento de túnica de -55° (IC 95% -88,66 - -23,34) y la prótesis de -30°, con curvaturas finales de 5° \pm 9,07 , 12° \pm 12,55 y 15° respectivamente (*Tabla 11*). No se encontraron diferencias significativas en la comparación de la reducción de las curvaturas entre la técnica de plicatura vs. alargamiento de albugínea

($-45.55^{\circ} \pm 22,35$ vs. $-55^{\circ} \pm 25,49$, $p=0,400$), aunque hay que destacar que estos resultados se hallan limitados por el escaso número de pacientes incluidos en los grupo.

Respecto a los objetivos secundarios no observaron diferencias significativas respecto al cambio en la puntuación del cuestionario IIEF-5 (basal $18,75 \pm 2,5$ vs. final $18,12 \pm 8,12$) ni en la longitud del pene (basal $10,3 \text{ cm} \pm 1,86$ vs. final $9,2 \text{ cm} \pm 2,14$). Los datos finales de IIEF-5 y de longitud solo se registraron en 4 y 5 pacientes respectivamente lo que limita nuevamente su validez.

Grados curvatura (grados), media \pm SD	N	Basal	Fin tto	Cambio	% cambio	IC 95%	p
GLOBAL	24	53,75 \pm 19,97	6,87 \pm 9,98	-46,87 \pm 22,59	87,2 \pm 42,03	(-56,41 - -37,33)	<0,05
Plicatura	18	50,55 \pm 18,7	5 \pm 9,07	-45,55 (22,35)	90,11 \pm 44,21	(-56,67 - -34,44)	<0,05
Alargamiento de Túnica (PARCHE)	5	67 \pm 17,89	12 \pm 12,55	- 55 (25,49)	82,09 \pm 38.04	(-86,66 - -23,34)	<0,05
Prótesis	1	45	15	-30	66,67	-	-

Tabla 11. Resumen del tratamiento quirúrgico.

En relación con la valoración subjetiva tras el tratamiento se consideró éxito total en 16 pacientes (66,7%), éxito parcial en 6 (25 %) y fracaso en 2 (8,3%). En 5 pacientes (20,8%) se propuso tratamiento alternativo tras cirugía, en 1 (4,2%) se planteó reintervención, en 1 (4,2%) tratamiento con CCH y en 3 (12,5%) tratamiento médico de la DE. Diecinueve pacientes (79,2 %) se mostraron satisfechos con el tratamiento frente a 4 (16,7 %) que se manifestaron insatisfechos y 1 (4,1%) en el que no se registró su valoración. Con respecto a las modificaciones en el tamaño del pene (registrado en 5 pacientes), 3 (60 %) notificaron acortamiento y 2 (60%) no refirieron modificaciones.

Al igual que en el caso del tratamiento con CCH, los resultados de nuestros pacientes tratados con cirugía respecto a la variable principal (reducción de la curvatura) se hallan en consonancia con los resultados recogidos en la bibliografía revisada (1)(14)(15)(20). Destacar la importancia de implementar el registro de la longitud peneana así como del uso de cuestionarios IIEF-5 y PDQ para posteriores análisis.

b) Evaluación de la seguridad

Se registraron un total de 22 EART en 12 pacientes (46,1%) tras el tratamiento quirúrgico. De los EART totales, 11 (50%) fueron precoces (en los primeros 30 días de la intervención) y el resto tardíos (entre 1 y 12 meses tras la cirugía).

Del total de EART precoces, sólo 1 (9,01%) fue considerado como grave. Se trató de un hematoma que precisó drenaje y prolongación de la hospitalización (grado IIIa de la clasificación Clavien-Dindo). El resto fueron considerados leve-moderado y se encuentran detallados en la *Tabla 12*. Respecto a los EART tardíos, todos fueron catalogados como leves-moderados y fueron en su mayoría DE secundaria (3 pacientes), alteración de la sensibilidad (2 pacientes), acortamiento del pene (3 pacientes, media \pm SD 1,38cm \pm 0,78), palpación de puntos (2 pacientes) y edema residual (1 paciente).

Pacientes	26 (100%)
Pacientes con EA	12 (46,1%)
Nº de EA	22
EA precoces	11(50%)
Hematoma (g.I)	2
Edema	2
RAO	2
Linfedema	1
ITU	1
Cuadro Vagal	1
Dolor erección	1
*EA graves	1
Hematoma (g.IIIa)	1
EA tardías	11 (50%)
DE	3
↓ sensibilidad	2
Acortamiento	3
*cm media (SD)	1,38 (0,781)
Palpación puntos	2
Edema residual	1

Tabla 12. Resumen de EART en cirugía.

En relación a los EART quirúrgicos de nuestro estudio, sus resultados se hayan también de acuerdo con los estudios publicados y confirman el buen perfil de seguridad de este tipo de intervenciones (14) (20).

4.4. Comparación indirecta del tratamiento con CCH y cirugía.

A pesar de las limitaciones patentes que derivan de una comparación indirecta, pero teniendo en cuenta que los pacientes de ambos grupos mostraban unas características basales similares, se realizó análisis estadístico entre ambos grupos de tratamiento.

En la *Tabla 13* se resumen los principales resultados de la comparación de ambos tratamientos. Se encontraron diferencias significativas a favor del tratamiento quirúrgico vs. CCH en los grados de curvatura al final del tratamiento ($6,87^{\circ} \pm 9,98$ vs. $31,77^{\circ} \pm 13,11$; $p < 0,001$), en el porcentaje de fracasos del tratamiento (8,3% vs. 35,3 % ; $p < 0,001$), en la necesidad de tratamiento alternativo (20,8% vs. 54,83 %; $p = 0,006$) así como en la satisfacción del paciente (79,2% vs. 42%; $p = 0,013$). No se encontraron diferencias significativas respecto al porcentaje de pacientes con acortamiento de pene, si bien debemos tener en cuenta el limitado registro en los pacientes quirúrgicos.

En relación con los EART tampoco se hallaron diferencias, aunque hay que reseñar que las escalas de evaluación fueron diferentes y específicas para cada tipo de tratamiento.

	CCH	CIRUGÍA	p
Curvatura final	31,77±13,13	6,87±9,98	<0,001
% Disminución curvatura	34±26,79,11	87,2 ±42,03	<0,001
Éxito del tratamiento			0,001
Fracaso	11 (35,5%)	2 (8,3%)	
Parcial	14 (45,2%)	6 (25%)	
Total	6 (19,3%)	16 (66,7%)	
Propuesta de tto alternativo	17 (54,83%)	5 (20,8%)	0,006
IQ	14 (45,16%)	1 (4,2%)	
TTO medico de DE	3 (9,68%)	3 (12,5%)	
CCH	0	1 (4,2%)	
Satisfacción paciente			0,013
Satisfecho	13 (42%)	19 (79,2%)	
No Satisfecho	9 (29%)	4 (16,7%)	
No registrado	9 (29%)	1 (4,1%)	
Cambio tamaño pene	(N=21)	(N=5)	0,314
Acortamiento	9 (42,8%)	3 (60%)	
Alargamiento	7 (33,3%)	0	
Sin modificación	5 (23,8%)	2 (40%)	
Pacientes con EART	25 (71,4%)	12 (46,1%)	0,129
EART graves	3 (9,1%)	1 (3,84%)	

Tabla 13. Resumen de EART en cirugía.

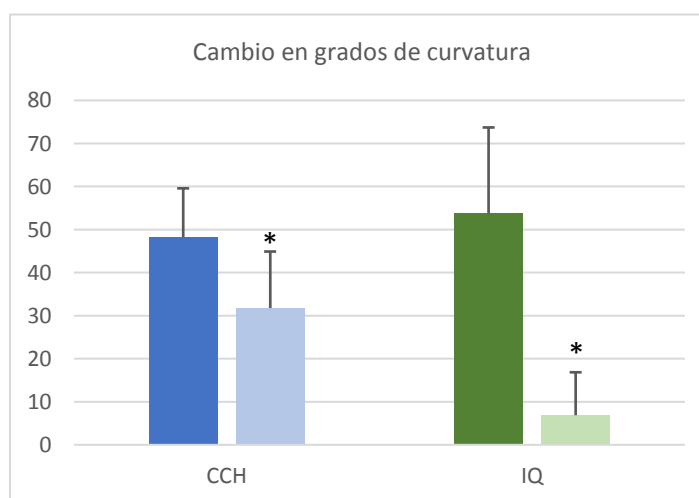


Figura 11. Cambio en los grados de curvatura inicial y final de cada tratamiento. (* indica estadísticamente significativo)

Nuestros resultados muestran un perfil de efectividad más favorable al tratamiento quirúrgico. No obstante, debemos tener en cuenta que en la práctica habitual un gran número de pacientes rechaza someterse a intervenciones invasivas con preferencia hacia tratamientos menos agresivos aunque a priori menos efectivos. En este sentido resaltar que el tratamiento con CCH permite, aunque de manera más modesta, reducir la curvatura hasta grados que no impidan la penetración, facilitando la reanudación de este tipo de relaciones sexuales, objetivo último del tratamiento de la EP.

En este sentido, el tratamiento con CCH podría ampliar el número de pacientes candidatos a tratamiento activo de la enfermedad. Dado que la reducción es más modesta, debería proponerse preferentemente en curvaturas $<60^\circ$, con el objetivo de reducir a $<30^\circ$, permitiendo reanudar las relaciones sexuales con penetración. Hemos de tener en cuenta además, que estos pacientes podrán ser rescatados con tratamiento quirúrgico en caso de fracaso.

A pesar de las limitaciones derivadas tanto del diseño como del número limitado de pacientes incluidos, nuestro estudio muestra las fortalezas que otorgan los resultados observados en la práctica clínica habitual, confirmando la efectividad y seguridad del uso de CCH así como datos adicionales y nuevas líneas de investigación futuras.

5. CONCLUSIONES

Las características basales de nuestra población de estudio se hayan en consonancia con las descritas en la bibliografía en pacientes con EP, siendo similares entre los pacientes tratados con inyección intralesional de CCH y aquellos intervenidos quirúrgicamente.

En el abordaje inicial de los pacientes con EP, se observa una ausencia de registro de la longitud del pene en un número considerable de los pacientes candidatos a cirugía, así como una escasa utilización del test con IIC. Estos aspectos constituyen posibles puntos de mejora en la práctica asistencial.

El tratamiento con CCH permite una reducción significativa de la curvatura en nuestra práctica clínica habitual, aunque no se encontraron diferencias en los objetivos secundarios de mejora del IIEF-5 o en el cambio de la longitud del pene. El grado de éxito del tratamiento se sitúa en un 64,5%, con un 42% de pacientes satisfechos y un 54,3% de propuesta de tratamiento alternativo, en su mayoría quirúrgico.

El uso de CCH muestra un perfil adecuado de seguridad, con una baja incidencia de eventos adversos graves, siendo estos manejados fundamentalmente de manera conservadora, con resolución completa y sin secuelas posteriores. La aparición de acortamiento peneano tras el uso de CCH en algunos pacientes de nuestro estudio es un efecto no observado en estudios previos que debería investigarse de manera adicional.

El tratamiento quirúrgico en EP es efectivo y seguro, con una mayor reducción de la curvatura, menor tasa de fracaso y necesidad de tratamiento alternativo frente a la inyección intralesional de CCH.

El estudio de aspectos farmacoeconómicos de ambos tratamientos podría ser un elemento adicional en la ayuda para la toma de decisiones.

6 . BIBLIOGRAFÍA

1. Jordan G H MKA. Peyronie ' s Disease. In: Campbell-Walsh Urology. 9ª. Médica Panamericana; 2008. p. 792–809.
2. Hauck EW, Weidner W. François de la Peyronie and the disease named after him. Lancet. 2001;357:2049–51.
3. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie ' s disease : results of a large survey. BJU Int. 2001;88 (7) :727–30.
4. Kadioglu A, Oktar T, Kandirali E, Kendirci M, Sanli O, Ozsoy C. Incidentally diagnosed Peyronie ' s disease in men presenting with erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2004;16(6): 540–3.
5. Brant WO, Bella AJ, Lue TF. Peyronie´s disease: Diagnosis and medical management. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate. p. 18.
6. Vanni AJ, Bennett N. Tratamiento y manejo actual de la fase aguda de la enfermedad de Peyronie. Arch Esp Urol. 2009;62(8):614–22.
7. Haag SM, Hauck EW, Szardening-Kirchner C, Diemer T, Cha ES, Weidner W et al. Alterations in the transforming growth factor (TGF)-beta pathway as a potential factor in the pathogenesis of Peyronie´s disease. Eur Urol. 2007;51 (1):255–61.
8. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S et al. Summary of the recommendation on sexual dysfunctions in men. J Sex Med. 2004; 1(1):6-23.
9. Bjekic MD, Vlajinac HD, Sipetic SB, Marinkovic JM. Risk factors for Peyronie´s disease: a case-control study. BJU Int. 2006;97(3):570-4
10. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie´s disease. J Urol. 2006;175(6):2115–8.
11. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. A retrospective review of 307 men with Peyronie´s disease. J Urol. 2002;168(3):1075–9.
12. Deveci S, Palese M, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. Erectile function profiles in men with Peyronie´s disease. J Urol. 2006;175(3):1807–11.
13. Rosen R, Catania J, Lue T, Althof S, Henne J, Hellstrom W et al. Impact of Peyronie´s disease on sexual and psychosocial functioning: qualitative findings in patients and controls. J Sex Med. 2008;5(8):1977–84.
14. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU Guidelines on: Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism [Internet]. European Association of Urology. 2019 [cited 2019 Apr 21]. p. 1–96. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/>
15. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh J, et al. Peyronie ' s Disease : AUA Guideline. J Urol. 194(3):745–53.
16. Lue T. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. In: Campbell-Walsh Urology. 9ª. Médica Panamericana; 2008. p. 688–720.
17. Eguí Rojo MA. Tratamiento de la fase aguda de la Enfermedad de Peyronie mediante

extensor peneano y correlación mediante ultrasonido [Internet]. Universidad Autónoma de Madrid; 2015. Available from: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/667419/egui_rojo_maria_alejandra.pdf?sequence=1

18. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319–26.
19. Coyne KS, Currie BM, Thompson CL, Smith TM. Responsiveness of the Peyronie’s Disease Questionnaire (PDQ). *J Sex Med.* 2015;12(4):1072–9.
20. Brant WO, Bella AJ, Lue TF. Surgical management of Peyronie’s disease. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate. p. 20.
21. Nesbit R. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. *J Urol.* 1965;93:230–2.
22. Essed E, Schroeder F. New surgical treatment for Peyronie’s disease. *Urology.* 1985;25:582–7.
23. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol.* 1990;143:80.
24. Gholami S, Lue T. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol.* 2002;167(5):2066–9.
25. Devine C, Horton C. Surgical treatment of Peyronie’s disease with a dermal graft. *J Urol.* 1974;111(1):44–9.
26. Ficha técnica de Xiapex [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos. [cited 2018 Nov 4]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xiapex-epar-product-information_es.pdf
27. Gelbard M, James K, Riach P, Dorey F. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie’s disease: a double-blind study. *J Urol.* 1993;149(1):56–8.
28. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom W, McMahon C, Smith T, Tursi J et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol.* 2013;190(1):199–207.
29. Russo GI, Milenkovic U, Hellstrom W, Levine LA, Ralph D. Clinical Efficacy of Injection and Mechanical Therapy for Peyronie ’ s Disease : A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol [Internet].* 2018;74(6):767–81.
30. Ralph D, Abdel Raheem A, Liu G. Treatment of Peyronie’s Disease With Collagenase Clostridium histolyticum and Vacuum Therapy: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *J Sex Med.* 2017;14(11):1430–7.
31. Ziegelmann M, Viers B, Montgomery B, Avant R, Savage J, Trost L. Clinical Experience With Penile Traction Therapy Among Men Undergoing Collagenase Clostridium histolyticum for Peyronie Disease. *Urology.* 2017;104:102–9.
32. Raheem A, Capece M, Kalejaiye O, Abdel-Raheem T, Falcone M, Johnson M et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie’s disease

- using a new modified shortened protocol. *BJU Int.* 2017;120(5):717–23.
33. Cocci A, Russo G, Salonia A, Cito G, Regis F, Polloni G et al. Predictive Factors of Patients' and Their Partners' Sexual Function Improvement After Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Peyronie's Disease: Results From a Multi-Center Single-Arm Study. *J Sex Med.* 2018;15(5):716–21.
 34. Nguyen H, Anaissie J, DeLay K, Yafi F, Sikka S, Hellstrom W. Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute-Phase Peyronie's Disease. *J Sex Med.* 2017;14(10):1220–5.
 35. Goldstein I, Knoll L, Lipshultz L, Smith T, Kaufman G, McMahon C. Changes in the Effects of Peyronie's Disease After Treatment With Collagenase Clostridium histolyticum: Male Patients and Their Female Partners. *Sex Med.* 2017;5(2):124–30.
 36. Levine L, Cuzin B, Mark S, Gelbard M, Jones N, Liu G, et al. Clinical safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum injection in patients with Peyronie's disease: a phase 3 open-label study. *J Sex Med.* 2015;12(1):248–58.
 37. Anaissie J, Yafi F, DeLay K, Traore E, Sikka S, Hellstrom W. Impact of Number of Cycles of Collagenase Clostridium Histolyticum on Outcomes in Patients With Peyronie's Disease. *Urology.* 2017;100:125–30.
 38. Yang K, Bennett N. Peyronie's Disease and Injectable Collagenase Clostridium histolyticum: Safety, Efficacy, and Improvements in Subjective Symptoms. *Urology.* 2016;94:143–7.
 39. Ziegelmann M, Viers B, McAlvany K, Bailey G, Savage J, Trost L. Restoration of Penile Function and Patient Satisfaction with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Peyronie's Disease. *J Urol.* 2016;195(4 Pt 1):1051–6.
 40. Ziegelmann M, Viers B, Montgomery B, Westerman M, Savage J, Trost L. Self-reported Clinical Meaningfulness Early in the Treatment Course Predicts Objective Outcomes in Men Undergoing Collagenase Clostridium histolyticum Injections for Peyronie Disease. *Urology.* 2017;106:107–12.
 41. Clavien P, Barkun J, De Oliveira M, Vauthey J, Dindo D, Schulick R, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187–96.

ANEXO I- CUESTIONARIO IIEF-5 (Versión española)



humv
HOSPITAL UNIVERSITARIO
MARQUÉS DE VALDECILLA

Unidad de Andrología

INSERTAR PEGATINA

Nombre:.....
Apellidos.....
NHC:.....

Día Mes Año

--	--	--	--	--	--

ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERECTIL

Población diana: Población varón general. Se trata de un cuestionario autoadministrado, que consta de 5 ítems con 5 opciones de respuesta cada una.

Instrucciones:

Por favor, marque con una X la respuesta que mejor describa su situación durante las ÚLTIMAS 4 SEMANAS. Es preciso hacer dos aclaraciones:

- El acto sexual se define como la penetración de la pareja.
- La estimulación sexual incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

¿Cómo clasificaría su confianza para conseguir y mantener una erección?	
<input type="checkbox"/>	Muy baja
<input type="checkbox"/>	Baja
<input type="checkbox"/>	Moderada
<input type="checkbox"/>	Alta
<input type="checkbox"/>	Muy alta
Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿Con qué frecuencia sus erecciones fueron suficientemente rígidas para la penetración?	
<input type="checkbox"/>	Nunca / Casi nunca
<input type="checkbox"/>	Pocas veces (Menos de la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	A veces (Aproximadamente la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	La mayoría de las veces (Mucho más de la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	Casi siempre / Siempre
Durante el acto sexual, ¿Con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	
<input type="checkbox"/>	Nunca / Casi nunca
<input type="checkbox"/>	Pocas veces (Menos de la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	A veces (Aproximadamente la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	La mayoría de las veces (Mucho más de la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	Casi siempre / Siempre
Durante el acto sexual, ¿Qué grado de dificultad tuvo para mantener la erección hasta el final del acto sexual?	
<input type="checkbox"/>	Extremadamente difícil
<input type="checkbox"/>	Muy difícil
<input type="checkbox"/>	Difícil
<input type="checkbox"/>	Ligeramente difícil
<input type="checkbox"/>	No difícil
Cuando intentó el acto sexual, ¿Con qué frecuencia fue satisfactorio para usted?	
<input type="checkbox"/>	Nunca / Casi nunca
<input type="checkbox"/>	Pocas veces (Menos de la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	A veces (Aproximadamente la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	La mayoría de las veces (Mucho más de la mitad de las veces)
<input type="checkbox"/>	Casi siempre / Siempre

- ≥22: Ausencia de DE
- 21-17: DE Leve
- 16-12: DE Leve/Moderada
- 11-8: DE Moderada
- 7-5: DE Severa



ANAMNESIS Y EXPLORACION

ANEXO II- CUESTIONARIO PDQ (Versión española)



SERVICIO DE UROLOGIA. UNIDAD DE ANDROLOGÍA Y CIRUGIA RECONSTRUCTIVA

CUESTIONARIO DIRIGIDO A VALORAR AL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PEYRONIE

FECHA:

ETIQUETA DEL PACIENTE:

PDQ (Peyronie's Disease Questionnaire). Versión española.

Instrucciones:

El objetivo de este cuestionario es identificar cualquier problema que pueda tener con sus erecciones o durante las relaciones sexuales. Algunas de la preguntas se refieren a la penetración durante una relación sexual, pero otras no.

Conteste por favor a las cuestiones en el espacio dispuesto a tal fin.

Si usted **NO** ha mantenido relaciones sexuales con penetración en los últimos 3 meses, marque la casilla inferior y **NO COMPLETE** el resto de este cuestionario.

NO he mantenido relaciones sexuales con penetración en últimos 3 meses

Si usted **HA MANTENIDO** relaciones sexuales con penetración en los últimos 3 meses, marque la casilla inferior y **COMPLETE** el resto de este cuestionario.

Sí, he mantenido relaciones sexuales con penetración en últimos 3 meses

Aproximadamente, ¿cuántas relaciones sexuales con penetración ha mantenido en los últimos 3 meses? _____ Número de relaciones

¿Recuerda la fecha de la última vez que mantuvo relaciones sexuales con penetración?

___/___/20__

Correo electrónico:

[Hacer click para escribir la dirección]



Avda. de Valdecilla, s/n
30008 Santander
Teléfono: 942 20 25 20
FAX: 942 20 27 26

Los hombres con Enfermedad de Peyronie pueden experimentar problemas durante las relaciones sexuales con penetración.

Las cuestiones que siguen van dirigidas a la severidad de cualquier problema que pueda usted estar teniendo durante sus relaciones sexuales con penetración.

Para cada uno de los problemas mencionados, rodee con un círculo el número que mejor describa cómo de grave consideró este problema DURANTE LA ÚLTIMA VEZ QUE MANTUVO RELACIONES SEXUALES CON PENETRACIÓN

Rodee, por favor, con un círculo un único número por cada cuestión. En caso de no haber tenido ese problema, rodee con un círculo el número 0.

Problema	Ninguno	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
Q1. Preocupación por lesionar el pene durante la penetración	0	1	2	3	4
Q2. Flexión del pene o pérdida de la erección durante la penetración	0	1	2	3	4
Q3. Dificultad para introducir el pene erecto dentro de la pareja	0	1	2	3	4
Q4. Dificultad con ciertas posiciones con las que habitualmente disfrutaba durante las relaciones sexuales con penetración	0	1	2	3	4
Q5. Sensación extraña durante ciertas posiciones con las que habitualmente disfrutaba durante las relaciones sexuales con penetración	0	1	2	3	4
Q6. Molestias con ciertas posiciones con las que habitualmente disfrutaba durante las relaciones sexuales con penetración	0	1	2	3	4

Pensando en la última erección que ha tenido o la última vez que ha mantenido una relación sexual con penetración, indique por favor el nivel de molestia o dolor que sintió.

Rodee, por favor, con un círculo un único número por cada cuestión. En caso de no haber sentido dolor ni molestia, rodee con un círculo el número 0.

Q7. En las ÚLTIMAS 24 HORAS, ¿cuánto dolor o molestia ha sentido en su pene cuando NO estaba en erección?



No dolor
ni molestia

Dolor o molestia
extrema

Q8. Pensando en la ÚLTIMA VEZ que tuvo una erección, ¿cuánto dolor o molestia ha sentido en su pene cuando estaba en erección?



No dolor
ni molestia

Dolor o molestia
extrema

Q9. Pensando en la ÚLTIMA VEZ que ha mantenido relaciones sexuales con penetración, ¿cuánto dolor o molestia ha sentido en su pene cuando estaba manteniendo esta relación? Por favor, conteste a esta pregunta refiriéndose a la ÚLTIMA VEZ QUE MANTUVIERON RELACIONES.



No dolor
ni molestia

Dolor o molestia
extrema

Los hombres con Enfermedad de Peyronie pueden tener problemas con la erección y/o con la penetración durante las relaciones sexuales. Estos problemas pueden ser preocupantes para algunos hombres, pero no serlo para otros.

POR FAVOR, MARQUE SÓLO UNA CASILLA EN CADA PREGUNTA

Q10. Pensando en la ÚLTIMA VEZ que ha tenido una erección, ¿qué grado de preocupación le generaba el dolor o molestia que podía sentir en su pene erecto? Por favor, conteste a esta pregunta refiriéndose a la ÚLTIMA VEZ QUE TUVO UNA ERECCIÓN

- NO he sentido ningún dolor o molestia – *Pase a la pregunta Q11*

El dolor o molestia que sentía me hacía sentir:

- Ninguna preocupación
 Algo preocupado
 Moderadamente preocupado
 Bastante preocupado
 Extremadamente preocupado

Q11. Pensando en la ÚLTIMA VEZ que ha mirado a su pene en erección, ¿qué grado de preocupación le generaba el aspecto de su pene?

- Ninguna preocupación
 Algo preocupado
 Moderadamente preocupado
 Bastante preocupado
 Extremadamente preocupado

Q12. Su Enfermedad de Peyronie hace que las relaciones sexuales con penetración sean difíciles o imposibles?

- No – *Pase a la pregunta Q14.*
 Si – *Pase a la pregunta Q13.*

Q13. Pensando en la ÚLTIMA VEZ que ha mantenido o intentado una penetración durante la relación sexual, ¿qué grado de preocupación le generaba su Enfermedad de Peyronie?

- Ninguna preocupación
 Algo preocupado
 Moderadamente preocupado
 Bastante preocupado
 Extremadamente preocupado

Q14. ¿Está manteniendo relaciones sexuales con penetración con MENOS FRECUENCIA que antes, debido a su Enfermedad de Peyronie?

- No – *Muchas gracias, ha completado el cuestionario.*
- Si – *Pase a la pregunta Q15.*

Q15. ¿Qué grado de preocupación le genera la disminución de frecuencia en sus relaciones sexuales con penetración?

- Ninguna preocupación
- Algo preocupado
- Moderadamente preocupado
- Bastante preocupado
- Extremadamente preocupado

Muchas gracias, ha completado el cuestionario

ANEXO III- PROTOCOLO PARA EL EMPLEO CCH EN HUMV (Versión Agosto-2017)

PROTOCOLO PARA EL EMPLEO DE LA COLAGENASA DE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE

Diagnóstico de enfermedad de Peyronie:

- Anamnesis dirigida (tiempo de duración de incurvación, grado y progresión de curvatura, ausencia o presencia de dolor, curvatura que dificulta o impide las relaciones sexuales)
- Auto-fotografías en los 3 planos (Test de Kelami). -Las fotografías deberían poder quedar guardadas en la historia clínica del paciente-.
- Cuestionarios dirigidos: Calidad de las erecciones (IIEF-5) y severidad de la enfermedad de Peyronie (PDQ).
- Exploración física (longitud del pene – la medición se realizará con pene en flaccidez, estirándolo y midiéndolo en su cara dorsal, contra el pubis, documentándola con el acuerdo del paciente sobre la medida final-, tamaño y localización de la/s placa/s fibrosa/s, dolor a la exploración, presencia de fimosis).
- Ecografía doppler peneana (opcional)

Tratamientos en la fase estable de la enfermedad de Peyronie:

- Inyección de la placa fibrosa con Colagenasa de Clostridium Histolyticum.
- Técnicas quirúrgicas de plicatura cavernosa.
- Técnicas quirúrgicas de incisión/excisión de placa e injerto cavernoso.
- Implante de prótesis peneana asociado a modelado o a alguna de las técnicas anteriores.

Fundamento teórico del tratamiento con Colagenasa de Clostridium Histolyticum:

- Las Colagenasas purificadas de Clostridium Histolyticum contenidas en el fármaco (AUX-I y AUX-II) inyectadas intralesionalmente en la placa fibrosa provocan una lisis enzimática del colágeno. Esta reacción de ablandamiento de la placa, asociada al modelaje de la misma, puede permitir una corrección de la curvatura peneana.

Pacientes candidatos a tratamiento con Colagenasa de Clostridium histolyticum:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años)
- Sexualmente activos
- Curvaturas penianas mayores de 30°, originadas por, al menos, una placa palpable e identificable.
- En fase estable de la Enfermedad de Peyronie (Definida como ausencia de dolor en la placa ni en el pene, y con incurvación peniana estable durante, al menos, 12 meses)
- Que deseen un tratamiento de su enfermedad
- Motivados para colaborar activamente en el tratamiento.
- Que entiendan, lean y acepten el Consentimiento Informado.

Contraindicaciones para tratamiento con Colagenasa de Clostridium Histolyticum:

- No deseo de tratamiento activo.
- Ausencia de colaboración en el tratamiento, dada la necesidad de manipulación activa por parte del paciente.
- Deseo de solución quirúrgica inmediata.
- Disfunción eréctil refractaria a tratamientos médicos.
- Placas fibrosas en posición ventral o deformidades en reloj de arena que incluyan placas en esta localización, debido al riesgo de lesión uretral con el procedimiento.
- Alergia a Colagenasa de Clostridium Histolyticum (o a alguno de los componentes del producto o su disolvente)
- Exposición previa a la Colagenasa de Clostridium Histolyticum como tratamiento de la Enfermedad de Dupuytren.
- Alteraciones de la coagulación no corregibles o tratamiento anticoagulante (se debe retirar el anticoagulante 7 días previos al tratamiento) o antiagregante (exceptuando 100 mg día de ácido acetilsalicílico).

Protocolo de Tratamiento con Colagenasa de Clostridium Histolyticum:

- El tratamiento se realiza en ciclos de 2 inyecciones, separadas entre si 1-3 días.
- El tiempo entre ciclos será de aproximadamente 6 semanas
- Número máximo de ciclos será 4 (no hay estudios de seguridad con más de 4 ciclos de tratamiento)
- El día 1 del ciclo, con anestesia local se administrará una dosis de fármaco en la placa, y se repetirá la inyección de 1 a 3 días.
- Tras la 2ª inyección, se realizará modelado del pene en la consulta.
- Tras el modelado, el paciente debe realizar diariamente modelado peneano durante 6 semanas, con el pene en estado flácido y con erección.
- Tras cada inyección, debe evitarse toda actividad sexual durante las primeras 2 semanas.
- Una vez completadas las 6 semanas, se reevalúa la situación clínica, pudiendo comenzarse un nuevo ciclo de tratamiento.
- Se reevaluará la situación clínica tras los primeros 2 ciclos de tratamiento (4 inyecciones). En este momento, se podrán dar 3 situaciones:
 - A) En caso de **mejoría sintomática y corrección completa de la curvatura hasta hacerla <30°** (haciendo, de nuevo, el pene funcional para la actividad sexual), se valorará, de acuerdo con el paciente, interrumpir en este momento el tratamiento.
 - B) En caso de **mejoría sintomática parcial, y corrección parcial de la curvatura**, pero sin alcanzar el objetivo de hacerla <30° (o funcional para la actividad sexual), se le planteará al paciente la posibilidad de continuar el tratamiento hasta completar los 4 ciclos.
 - C) En caso de **ninguna mejoría sintomática, sin existir cambios (o con empeoramiento) en la curvatura inicial**, se valorará, de acuerdo con el paciente, interrumpir en este momento el tratamiento. Esta interrupción temprana se justifica por la evidencia actual de que el efecto terapéutico es mayor y más evidente tras las primeras inyecciones (primeros 2 ciclos), con lo que, de no presentarse en ese momento, es poco probable que aparezca con mayor número de inyecciones. En caso de decidir interrumpir el tratamiento con colagenasa, el paciente pasará a ser candidato a tratamiento quirúrgico, si así lo desea.
- En caso de continuar el tratamiento, tras completar 4 ciclos éste se detendrá, dado que no hay estudios de seguridad con más de 4 ciclos de tratamiento. Si no se ha producido mejoría, al paciente se le ofrecerá tratamiento quirúrgico, acorde con su grado de curvatura y longitud peneana.
- Durante el tratamiento, si el paciente desea interrumpirlo, pasará a ser candidato a tratamiento quirúrgico, si así lo desea.



Seguimiento tras el Tratamiento con Colagenasa de Clostridium Histolyticum:

- Tras la finalización de tratamiento, tanto en casos de interrupción precoz como tras completar los 2 o 4 ciclos, se deberá recoger, de nuevo, la siguiente información:
 1. Auto-fotografías en los 3 planos (Test de Kelami). -Las fotografías deberían poder quedar guardadas en la historia clínica del paciente-.
 2. Cuestionario de calidad de las erecciones (IIEF-5)
 3. Cuestionario de severidad de la enfermedad de Peyronie (PDQ).
 4. Exploración física, incluyendo: longitud del pene – la medición se realizará con pene en flaccidez, estirándolo y midiéndolo en su cara dorsal, contra el pubis, documentándola con el acuerdo del paciente sobre la medida final-, presencia, tamaño y localización de placas fibrosas.
- Se programará una **primera visita de seguimiento, a los 6 meses tras la finalización del tratamiento**, en la que se recogerá, de nuevo:
 - Auto-fotografías en los 3 planos (Test de Kelami). -Las fotografías deberían poder quedar guardadas en la historia clínica del paciente-.
 - Cuestionario de calidad de las erecciones (IIEF-5)
 - Cuestionario de severidad de la enfermedad de Peyronie (PDQ).
 - Exploración física, incluyendo: longitud del pene, presencia, tamaño y localización de placas fibrosas.
- Se programará una **última visita de seguimiento, a los 12 meses tras la finalización del tratamiento**, en la que se recogerá, de nuevo:

1. Auto-fotografías en los 3 planos (Test de Kelami). -Las fotografías deberían poder quedar guardadas en la historia clínica del paciente-.
2. Cuestionario de calidad de las erecciones (IIEF-5)
3. Cuestionario de severidad de la enfermedad de Peyronie (PDQ).
4. Exploración física, incluyendo: longitud del pene, presencia, tamaño y localización de placas fibrosas.

Técnica de administración del tratamiento:

- El fármaco se conserva en nevera (entre 2 y 8°C), pero debe dejarse a temperatura ambiente entre 15 y 60 minutos antes de su administración.
- Debe reconstituirse empleando 0,39 ml de la solución disolvente administrada, con una aguja de calibre 26-27G y una jeringa graduada en 0,01ml.
- Tras añadir el disolvente al polvo liofilizado conteniendo las colagenasas, debe removerse lentamente con movimientos circulares, evitando agitarlo violentamente.
- Para la inyección se empleará una dosis de 0,25 ml de preparado (equivalente a 0,58 mg de producto), mediante una aguja de calibre 27G de 12-13 mm de longitud, distinta de la empleada para la reconstitución, y una jeringa graduada en 0,01 ml. La jeringa debe venir con la aguja conectada, o tener un sistema de conexión con rosca, tipo Luer-Lock.
- Inducción de bloqueo peneano con 10 ml de lidocaína 1-2% (si alergia a anestésicos locales, valorar anestésicos tópicos). La administración se realizará con una aguja fina (25G) y una jeringa graduada, previa preparación de la zona de inyección con antiséptico tópico (betadine o clorhexidina)
- Localización de la zona objetivo, dentro de la placa, donde inyectaremos el fármaco. Esta se corresponde con el punto de máxima concavidad durante la erección. Idealmente, este punto debe localizarse con una erección y referenciarse con rotulador quirúrgico (con erección artificial en la consulta, o marcado por parte del paciente en su domicilio). Puede localizarse el punto focal mediante análisis de las autofotografías, correlacionándolas con la placa dominante palpable.
- Preparación de la zona de inyección con antiséptico tópico (betadine o clorhexidina). Con el pene en estado flácido, sujetando la placa entre los dedos se realiza la inyección en la zona objetivo dentro de la placa fibrosa. La aguja debe penetrar la placa lateralmente a la altura del punto objetivo, evitando entrar perpendicular. Tras atravesar la anchura de la placa, se retira la aguja mientras se inyecta el fármaco, de manera que éste permanezca dentro de la placa. Pueden ser necesarios varios pinchazos en la placa para administrar por completo la dosis del fármaco, entrando desde ambas caras laterales del pene.
- Tras retirar la aguja, ejercer una presión suave en el punto o puntos de inyección, colocando un vendaje sólo si es necesario.
- NOTA: Dada la forma de presentación del fármaco y su reconstitución, se pueden emplear 2 viales para 3 pacientes, ahorrándose un tercer vial. Se intentará agrupar a los pacientes en ciclos de 3 cada día, para poder administrar el producto de esta manera más económica.

Técnica de modelado del pene en la consulta:

- Con guantes puestos y el pene en estado flácido, se sujeta la placa aproximadamente a una distancia de 1 cm distal y proximal.
- Se aplica tracción para estirar y alargar la placa, realizando flexión opuesta a la curvatura del pene.
- Debe mantenerse la tracción durante 30 segundos. Tras un descanso de 30 segundos, se reanuda la tensión, realizando un total de 3 intentos de modelado.

Precauciones y riesgos asociados al uso de Colagenasa de Clostridium Histolyticum:

- Riesgo de sangrado activo y formación de hematomas en el lugar de inyección
- Riesgo de reacción alérgica o hipersensibilidad. Es necesario observar a los pacientes durante 30 minutos tras la administración, explicarles los signos y síntomas de una reacción alérgica, y disponer del material necesario para tratar posibles reacciones.
- Riesgo de reacciones de reactividad cruzada con las metaloproteinasas de la matriz (MMP) humanas endógenas, lo que podría originar, teóricamente, trastornos autoinmunes o síndromes músculo-esqueléticos.
- Riesgo de inmunogenicidad (desarrollo de anticuerpos frente a la proteína terapéutica)
- Riesgo de rotura del cuerpo cavernoso (fractura de pene). Debe evitarse toda actividad sexual durante las 2 primeras semanas tras cada inyección de tratamiento, y conocer los signos y síntomas de esta rotura, debiendo buscar tratamiento urgente en caso de presentarse.

Técnica de modelado del pene por parte del paciente (en flaccidez):

1. Sujetar con una mano la punta del pene y con la otra ejercer una suave presión en la base el mismo, sujetándola.
2. Aplicar tracción para estirar el pene en toda su longitud, manteniendo el estiramiento 30 segundos.
3. Realizar el ejercicio, al menos, 3 veces al día.
4. Se le suministrará al paciente información por escrito explicando la frecuencia y forma de realizar este ejercicio.



Técnica de modelado del pene por parte del paciente (en erección):

5. Sujetar con una mano la punta del pene y con la otra ejercer una suave tracción tratando de doblar el pene en dirección opuesta a la curvatura generada por la placa.
6. Esta presión no debe generar dolor ni molestia.
7. Mantener la tracción durante 30 segundos.
8. Realizar el ejercicio una vez al día.
9. Se le suministrará al paciente información por escrito explicando la frecuencia y forma de realizar este ejercicio



ANEXO IV- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

IDENTIFICACIÓN		código	medico	Fecha nacimiento	Edad	
HTA	DM	HiperCL	FUMADOR	DE	Enf Tej conectivo	
IQ endoscop UROLO prev		IQ PeneDupuytren		CIRCUNCISION	FIMOSIS	
CAVERJET PARA ESTUDIO DISFUNCIÓN						
DIAGNÓSTICO		fecha	meses inicio enf	FASE ACTIVA actual	fase dolor	duración dolor
IFF5	PDQ	palpa placa	N.º PLACAS	tamaño	LOCALIZACION PLACA	
LOCAL LONG	LONG PENE	ESTUDIO CURVATURA		TTO		
FECHA 2		FASE ACTIVA	TEST KELAMI	CAVERJET	DIRECCIÓN	GRADOS
CURV DORS	CURV LATERAL	CUR VENTRAL		RELOJ ARENA		
ECO	CAVERJET	ECO ratifica exploración		PLACA N.º	TAMAÑO MAYOR	
CALCIFICACION		FIBROSITIS CUERPOS CAVER		SEPTO INTRACAVERNOSOS AFECTADO		
LINFANGUITIS TROMBOSIS VENA CENTRAL						
GLUC	PSA TOT	PSA LIB	TEST TOT			
XIAPEX		Fecha de inicio	N.º ciclos	total dosis	mejoría tras fin 2ºciclo	curvatu fin tto
complicaciones describir						
EXITO	placa post	tamaño placa post		PACIENTE		
Resolución de la desviación subjetiva						
Resultados 6m :		IFF5 POST	PDQ POST	tamaño pene 6M post	Acortamiento	cm acortam
curvatura 6M		propuesta tto post	propuesta tto alternativo			
Resultados 12 m :		IFF5 POST	PDQ POST	tamaño pene 12 M post	CURVATURA	
ESTABLE		TTO ADICIONALTRATAMIENTOS POST				
IQ		Fecha de iq	Tiempo hasta IQ			
Tamaño EN IQ	curvatura EN IQ		TIPO IQ			
PLICATURA	TECNICA PLICATURA			ESCISIÓN PLACA	INICISIONPLACA	
PARCHE	PROTESIS	MATERIAL SUTURA		N.º AREAS PLICATURA		
TIEMPO IQ	ANESTESIA	SONDAJE	ATB PREIQ			
DESVIACIÓN RESIDUAL		GRADOS RESIDUAL		PLICATURA ADICIONAL		
Tipo HOSPITALización		H HOSP	H VENDAJE	ATB POST	HBPM POST	
COMPLICACIONES				necesidad tto adicional		
Resultados 6 m :		IFF5 POST	PDQ POST	tamaño pene 6M post	Acortamiento	cm acortam
curvatura 6M		propuesta tto post	propuesta tto alternativo			
Resultados 12m :		IFF5 POST	PDQ POST	tamaño pene 6M post	Acortamiento	cm acortam
curvatura 6M		propuesta tto post	propuesta tto alternativo			

ANEXO V- CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS(41)

CLAVIEN-DINDO GRADING SYSTEM FOR THE CLASSIFICATION OF SURGICAL COMPLICATIONS

Grades	Definition
Grade I:	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
Grade II:	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
Grade III:	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade III-a:	Intervention not under general anesthesia
Grade III-b:	Intervention under general anesthesia
Grade IV:	Life-threatening complication (including CNS complications: brain haemorrhage, ischaemic stroke, subarachnoid bleeding, but excluding transient ischaemic attacks) requiring IC/ICU management.
Grade IV-a:	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IV-b:	Multi-organ dysfunction
Grade V:	Death of a patient
Suffix 'd':	If the patients suffers from a complication at the time of discharge, the suffix "d" (for 'disability') is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

AGRADECIMIENTOS

A mi Director, Dr. Gutierrez Baños, por transmitirme la ilusión por la Urología, así como por su cercanía y su accesibilidad. Gracias por hacernos sentir a los estudiantes como un miembro más de su equipo en todo momento.

A mi Co-director, Dr. Campos Juanatey, sin quien este trabajo hubiese sido imposible. Gracias por su implicación, su profesionalidad, su inmensa capacidad de trabajo y su minuciosidad en cada detalle y corrección. Gracias por confiar en mí, por dedicarme su tiempo y enseñarme.

A la Dra. Varea Malo, por su ayuda desinteresada y su inestimable colaboración en el análisis estadístico de los datos, por representar todo un ejemplo de excelencia como residente.

A el Dr. Correas Gómez, por ser todo un modelo de empatía y de trato exquisito, tanto con el paciente como con el resto del personal sanitario. Gracias por su paciencia y esmero en la docencia de los estudiantes de medicina.

Al Servicio de Farmacia del HUMV, en especial al Dr. Gómez Gómez, por su colaboración facilitando los datos económicos para el estudio.

A el Dr. Miguel Alcalde, sin cuyo apoyo nunca hubiese llegado a convertirme en una futura médico. Gracias por su paciencia, su cariño y su capacidad para hacerme reír en los momentos de mayor estrés. Gracias por compartir conmigo su fe, esfuerzo e ilusión.

A la Dra. Díaz López, fiel amiga y reflejo del médico en el que me gustaría llegar a convertirme. Gracias por su confianza y su inestimable apoyo en esta carrera de fondo.

A mis amigos de Reinoso, del CMU Santa M^a de Europa, de la Facultad de Farmacia de la UCM, de la Residencia en el HUMV, del Hospital Psiquiátrico de Álava y de la Facultad de Medicina de la UC. Gracias por compartir el camino conmigo y animarme en cada paso.

A mi familia, a mis padres, hermanos y sobrinos por tratar de entenderme y apoyarme en las decisiones más insólitas. Gracias a mis padres por inculcarme la importancia del esfuerzo y del trabajo diario aunque no siempre se obtenga una inmediata recompensa. Gracias por transmitirme sus valores de humildad y el respeto por todas las personas y por hacerme sentir siempre tan orgullosa de ser su hija.