



REVISIÓN

Efectos clínicos y psicológicos postmanejo intralesional con Colagenasa Clostridium histolyticum en la enfermedad de Peyronie. Revisión bibliográfica

Clinical and psychological effects post intralesional management with Collagenase Clostridium histolyticum in Peyronie's disease. Bibliographic review

Christopher Hilario Acosta Nuñez¹  , Estefanía Aracelly Reyes Rosero¹  

¹Universidad Técnica de Ambato, Facultad Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Ambato, Ecuador.

Citar como: Acosta Nuñez C, Reyes Rosero EA. Efectos clínicos y psicológicos postmanejo intralesional con Colagenasa Clostridium histolyticum en la enfermedad de Peyronie. Revisión bibliográfica. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023;3:419. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023419>

Enviado: 14-05-2023

Revisado: 27-05-2023

Aceptado: 01-07-2023

Publicado: 02-07-2023

Editor: Dr. William Castillo González 

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Peyronie (EP) es un trastorno inflamatorio y fibrótico que afecta la túnica albugínea del pene que obedece a un enfoque multifactorial. Se caracteriza por la formación de una placa de tejido fibroso que produce una deformación angular en el pene que resulta en disfunción eréctil y problemas psicosexuales hacia el paciente. En el estudio de su tratamiento, la terapia intralesional fue una opción durante mucho tiempo sin resultados contundentes hasta la implementación de la colagenasa de clostridium histolyticum (CCH).

Objetivo: describir los resultados clínicos y psicológicos obtenidos de la intervención intralesional con colagenasa de clostridium histolyticum en el tratamiento de la EP. **Métodos:** Realizar una búsqueda bibliográfica de información actualizada en la base de datos de Pubmed bajo términos como enfermedad de Peyronie, fibromatosis peneana, colagenasa clostridium histolyticum.

Resultados: se obtuvieron 15 investigaciones desde el 2018 al 2023, con un total de 2 844 pacientes, en todos los estudios se reportaron mejorías en la corrección peneana, en 9 estudios reportaron resultados satisfactorios en IIEF-15 y PDQ, al igual que los resultados se vieron influidos por las características individuales, así como la modificación del protocolo terapéutico o agregación de terapias adyuvantes.

Conclusiones: la terapia intralesional con CCH ha demostrado ser eficaz con y sin el uso de terapias concomitantes en la corrección de la curvatura peneana y disminución de los síntomas psicosexuales en la EP desde el primer ciclo terapéutico al igual que en casos atípicos, etapa aguda y en pacientes que reportaron calcificación.

Palabras claves: Clostridium Histolyticum; Inyecciones Intralesionales; Curvatura Del Pene; Enfermedad De Peyronie.

ABSTRACT

Introduction: Peyronie disease (PD) is an inflammatory and fibrotic disorder affecting the tunica albuginea of the penis that obeys a multifactorial approach. It is characterized by the formation of a plaque of fibrous tissue that produces an angular deformation of the penis, resulting in erectile dysfunction and psychosexual problems in the patient. Intralesional therapy was an option for a long time without convincing results until the implementation of Clostridium histolyticum collagenase (CCH).

Objective: to describe the clinical and psychological results of intralesional intervention with Clostridium histolyticum collagenase in the treatment of PD. **Methods:** We performed a literature search of updated information in the PubMed database using terms such as Peyronie's disease, penile fibromatosis, and collagenase clostridium histolyticum.

Results: 15 investigations were obtained from 2018 to 2023, with a total of 2,844 patients, in all studies

improvements in penile correction were reported, in 9 studies reported satisfactory results in IIEF-15 and PDQ, just as the results were influenced by individual characteristics, as well as the modification of the therapeutic protocol or aggregation of adjuvant therapies.

Conclusions: intralesional therapy with CCH has been shown to be effective with and without the use of concomitant therapies in correcting penile curvature and decreasing psychosexual symptoms in PD from the first therapeutic cycle, as well as in atypical cases, acute stage, and in patients who reported calcification.

Keywords: Clostridium Histolyticum; Intralesional Injections; Penile Curvature; Peyronie's Disease.

INTRODUCCIÓN

La EP es un trastorno idiopático de la cicatrización de origen multifactorial cuya etiología podría ser explicada por una susceptibilidad genética que genera predisposición inflamatoria y fibrótica de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos del pene por un proceso cicatrizal alterado tras microtraumatismos coitales repetitivos.^(1,2)

En EE. UU. su prevalencia es variable a un intervalo del 0,5 a 13 %, Esto plantea varias hipótesis. Una de ellas es que, aunque haya la evidencia histológica de la enfermedad esta no es clínicamente relevante para la función sexual del individuo. O que simplemente rara vez el paciente busca tratamiento.^(3,4) Razón por la cual es pobremente diagnosticada y estudiada en Latinoamérica.

Afecta principalmente a adultos de la quinta a sexta década de vida, con poca probabilidad de presentarse antes de los 30 años y su presencia se ha asociado al tabaquismo, posición de las relaciones sexuales, enfermedad de Ledderhose y Dupuytren.^(5,6) Además, comorbilidades como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca e intervenciones urológicas previas han sido reconocidas como factores de riesgo.^(6,7)

La EP es caracterizada por la formación de una inelástica cicatriz peneana de tejido fibroso desorganizado y excesivo resultado de la producción anormal de componentes de la matriz extracelular por parte de los fibroblastos tras la estimulación inflamatoria de mediadores como el factor de crecimiento transformante-B, factor de necrosis tumoral, especies reactivas de oxígeno.^(4,8,9)

Esta patogénesis produce deformación y acortamiento peneano que se diferencian en dos fases relativamente diferenciables, una fase aguda que comprende una duración de 12 a 18 meses donde hay cambios morfológicos peneanos acompañados de dolor durante la erección, y la fase crónica o estable donde el dolor desaparece y el ángulo de deformación se estabiliza.^(2,10)

Consecuentemente, los pacientes evolucionarán a una disfunción eréctil debido a las alteraciones anatómicas de no poder mantener una relación sexual saludable. Esto ha resultado en el deterioro físico y psicológico del paciente y su pareja.^(1,11)

En el estudio de su tratamiento, el abordaje quirúrgico fue superior al manejo conservador hasta el 2013 donde gracias a los ensayos IMPRESS (Investigation of Maximal Peyronie's Reduction and Safety Studies) la intervención intralesional con colagenasa de clostridium histolyticum fue aprobada por la administración de drogas y alimentos en Estados Unidos (FDA), superando los resultados clínicos a otras intervenciones intralesionales con verapamilo o interferón A2b.⁽³⁾

De hecho, en un estudio llevado desde el 2011 al 2017 se puede apreciar como el uso del tratamiento intralesional de CCH crece 1,6 % anualmente, igualando su uso a una relación 1:1 con la cirugía en el 2014 y superándolo 2:1 para el 2017, mientras que otras intervenciones intralesionales con verapamilo e interferón se mantuvieron bajas.⁽³⁾

La CCH descompone de forma selectiva las fibras colágenas tipo 1 y 2 dispuestas en las placas fibrosas de la túnica albugínea, mientras que el verapamilo es un bloqueador de los canales de calcio cuyo papel en esta patología se basa en la interrupción en la incorporación de prolina en el MEC así permite disminuir la acumulación de fibras colágenas y elásticas en el sitio de lesión.^(4,8) El interferón a2b por su parte disminuye la proliferación fibroblástica junto con su producción de fibras colágenas.⁽⁴⁾

Estos mecanismos biológicos reducen la curvatura y conserva la longitud para que el pene se mantenga funcional sexualmente.⁽¹²⁾ Disminuye gradualmente la sintomatología a medida que se lleva a cabo el tratamiento por lo cual el paciente es capaz de mantener una penetración sin dolor y satisfactoria hacia él y su pareja.

El objetivo de este estudio es describir los resultados clínicos y psicológicos obtenidos de múltiples estudios que optaron por el manejo conservador a través de la intervención intralesional con colagenasa de clostridium histolyticum en el tratamiento de la EP.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de información actualizada en la base de datos de Pubmed, en un intervalo de tiempo de octubre del 2022 hasta abril del 2023 bajo términos como enfermedad de Peyronie,

induración peneana, fibromatosis peneana, cavernitis fibrosa, colagenasa clostridium histolyticum, con el uso de descriptores como DeCs y MESH.

Se obtuvieron un total de 692 resultados, como criterios de inclusión se requirió de investigaciones originales donde la pauta de tratamiento esencial haya sido la intervención intralesional con CCH, junto con la evaluación clínica y/o psicológica del paciente, previo y tras completar parcial o totalmente el tratamiento.

Se incluyeron estudios que hagan uso de cuestionarios que evalúen la mejoría postratamiento como el índice internacional de función eréctil-15, cuestionario de enfermedad de Peyronie (PDQ), puntuaciones de la impresión global de la mejoría del paciente (PGI-I).

Se obtuvieron un total de 15 investigaciones originales desde el 2018 al 2023, con un total de 2 844 pacientes mismos donde se describió y contrastó los resultados reportados en cuanto a la disminución de la curvatura peneana, mejora en los índices de función sexual masculino, además de la de satisfacción y efectos adversos presentados en cada estudio.

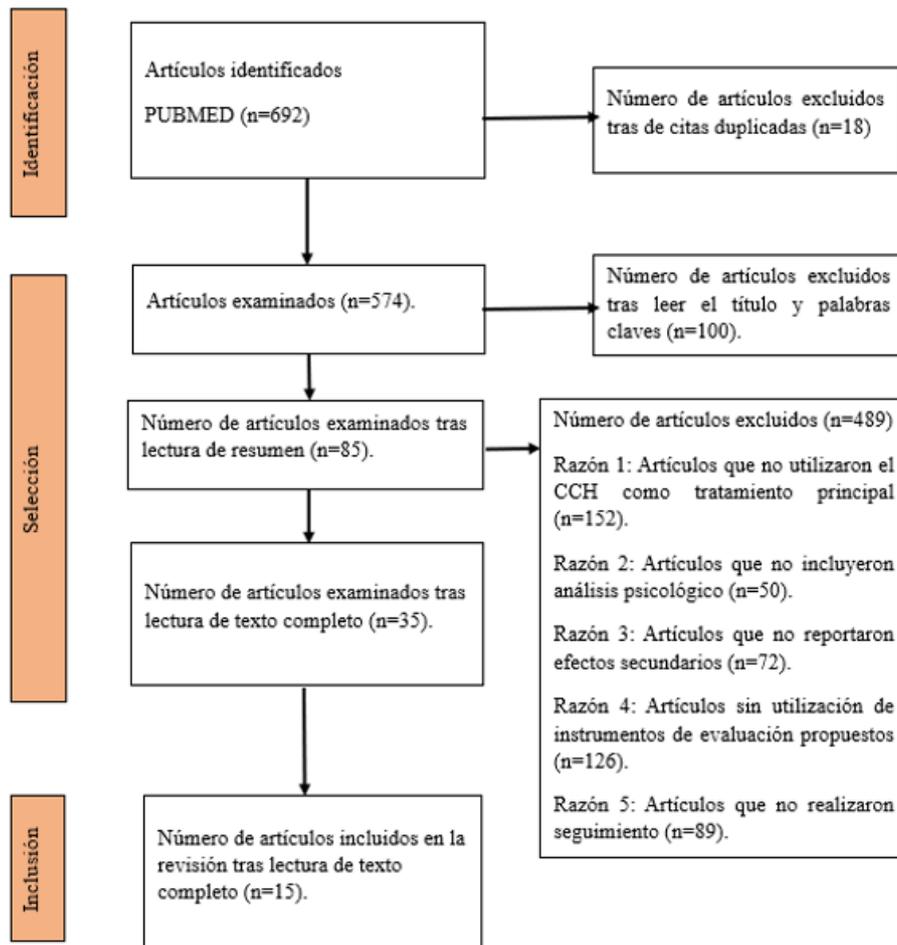


Figura 1. Diagrama de flujo para la identificación de estudios en base de datos

RESULTADOS

En un primer estudio que comparó la intervención intralesional de verapamilo vs CCH con 50 pacientes separados en dos grupos con una evolución media de 14 meses y una curvatura peneana <60 grados, el CCH tuvo un puntaje mejor en cuanto a la evaluación de síntomas psicosexuales en el PDQ-PS y una tasa de satisfacción de 4,5 puntos sobre 5 con una diferencia de 0,4 puntos sobre su contraparte.⁽¹⁾

En cuanto a los resultados clínicos se encontró una mejoría significativa en la curvatura del pene en el grupo de CCH reportando hasta 4 casos de resolución completa y se reportó efectos adversos como hematomas peneanos, edema y dolor con mayor correlación en el grupo de CCH.⁽¹²⁾

En otro estudio de 50 pacientes se buscaba ver la eficacia del uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5) en el abordaje intralesional con CCH debido a su efecto en la disminución de la fibrosis. Se implementó 25 mg de sildenafil junto con el uso de un dispositivo de vacío tras cada sesión.⁽¹⁾

Previo al tratamiento la curvatura media del pene fue de 50,34 grados, con IIEF-15 medio de 58,8, y un PDQ medio de 27,06. En el grupo A donde se agregó el sildenafil se encontraron cambios significativos de la curvatura de -25,6 grados, un IIEF-15 con una puntuación de +9,24, PDQ-PS -2,12 y un FSFI de +3,8, respecto al grupo B

que tuvieron una mejoría de la curvatura de -17,4 grados, IIEF-15 de +7,8, PDQ-PS de -2,44 y un FSFI de +3,8. ⁽¹⁾ Se encontró mejoría en la curvatura peneana en 37 pacientes (74 %) con una corrección de 47,26 % de los cuales 23 pacientes correspondían al grupo A. ⁽¹⁾

En un estudio cuyo objetivo fue determinar qué tan beneficioso era el uso de cursos múltiples de CCH, 330 pacientes con EP fueron incluidos, sin embargo, únicamente 229 completaron la primera ronda de 8 inyecciones, en donde 98 (42,8 %) de los pacientes lograron una mejoría clínica considerable y con un grado de corrección media de -8,3 grados (16,4 %). ⁽¹³⁾

En cuanto a las rondas posteriores, 22/57 pacientes y 1/8 pacientes completaron la segunda y tercera ronda de 8 inyecciones respectivamente. Se reportaron correcciones de -7,2 grados (16,8 %) y -3,3 grados (8,1 %). Finalmente, la complicación que se presentó en el 50% de los casos fueron los hematomas. ⁽¹³⁾

Por otro lado, tenemos la respuesta clínica de los pacientes tras cada ciclo, así fue como se reportó en una investigación que incluyó 832 hombres, separados en dos grupos donde a 551 se le administró de forma intralesional CCH y a los 281 restantes un placebo. En el primer grupo 29.9% de los pacientes tuvieron resultados exitosos tras el primer ciclo, pero no fue hasta que se completó el cuarto ciclo donde se reportó una tasa 60,8 % de éxito de los que no respondieron inicialmente. ⁽¹⁴⁾

De forma similar se reportó en una investigación, donde 95 pacientes con una curvatura peneana media de 57 grados, fueron sometidos al tratamiento combinado de CCH intralesional y tracción peneana, no obstante, únicamente 87 pacientes estuvieron disponibles para el análisis. ⁽¹⁵⁾

En promedio se administraron 1,92 ciclos, donde se reportó una mejoría -23,49 grados, siendo el primer ciclo el que mejores resultados reportó en los pacientes como una reducción media de -16,08 grados; 33 pacientes redujeron su curvatura peneana a menos de 30 grados, el 75 % de pacientes que tuvieron una curvatura inicial de 30 a 59 grados pudieron evitar la intervención quirúrgica. ⁽¹⁵⁾

En cuanto a la evaluación psicosexual el IIEF-5 medio mejoró en 1,24 puntos y finalmente solamente se observaron 5 casos de complicaciones, un paciente con un ampulla hemorrágica, dos pacientes con hematomas, un caso de uretrorragia y uno de fractura peneana. ⁽¹⁵⁾

El esquema original basado en los estudios IMPRESS que consistía en 4 ciclos de 2 inyecciones separadas cada 48-72 horas durante 6 meses suponía un gran inconveniente respecto al número de visitas e inyecciones que se sometía el paciente, esto hizo que se implementaran varios protocolos modificados. ⁽¹⁶⁾

Durante un estudio prospectivo realizado en 2018 participaron 63 pacientes, 12 se incluyeron al esquema original mientras que los 51 pacientes restantes al esquema modificado. No hubo una variación significativa en los resultados de ambos protocolos, con la cualidad en común en que hubo una mejoría en los síntomas. ⁽¹⁶⁾

Se reportó una corrección media de la curvatura peneana de 20,6 grados y el porcentaje de pacientes que pudieron mantener relaciones sexuales aumentó un 33,3 % con una mejoría sexual según las preguntas PROM del 66,7 % y un índice de satisfacción de 6,8. ⁽¹⁶⁾

En el PDQ previo y posterior al tratamiento, se reportó cambios en los 3 dominios evaluados, PDQ-PS -2,2, PDQ-PP -0,8, PDQ-PP -2,0. Se presentó hematomas de tamaño variable o decoloración cutánea en el lugar de la inyección en 44 pacientes y apenas un paciente desarrolló una dermatopatía infecciosa. ⁽¹⁶⁾

En otro estudio donde de igual manera se evalúa el esquema original frente a uno modificado, participaron 509 hombres, divididos en dos grupos uno de 280 y 229 pacientes respectivamente. ⁽¹⁷⁾ Se reportó una diferencia de corrección al ángulo peneano de 10 grados entre ambos esquemas. Y aunque el IIEF-15 no mostró cambios, la función eréctil subjetiva y sensación de placer fue mayor con el nuevo protocolo. Al igual que la aparición de hematomas fue 26 % frente al 56 % con respecto al protocolo tradicional. ⁽¹⁷⁾

En otro estudio se evaluó la eficacia y seguridad de la intervención con CCH al igual que las molestias de sus parejas femeninas en 135 pacientes donde se administró un protocolo modificado junto con tracción peneana con bomba de vacío tras las intervenciones. ⁽⁵⁾

Se realizó la evaluación del IIEF-15, PDQ, FSFI y evaluación global de la EP, donde inicialmente se encontraron que 18 parejas presentaban cierto grado de disfunción sexual, sin embargo, tras haber concluido el tratamiento hubo mejorías en todas las evaluaciones antes mencionadas. ⁽⁵⁾

En la satisfacción global se encontró una tasa del 89,6 % y donde 8 de las 18 parejas resolvieron su disfunción eréctil con puntuaciones más altas en la IIEF y la FSFI, en los efectos adversos reportados se encontraron decoloración epitelial de la zona de punción en 108 pacientes (80 %) y hematoma peneano en 17 pacientes (12,6 %). ⁽⁵⁾

En un estudio de 13 pacientes tratado de igualmente con un protocolo modificado intensivo separados por una semana y con tracción manual después de cada intervención, en donde los pacientes tenían una curvatura en un intervalo de 30-90 grados sin tratamiento previo. ⁽¹⁸⁾

Tras 6 meses de seguimiento se evaluaron los resultados, al inicio del estudio la curvatura media peneana de los pacientes era de 49,2 grados, tras el tratamiento hubo una mejoría media de 19 grados, 10 pacientes tuvieron mejoría (76,9 %) con una curvatura media final de 30,2 grados, 3 pacientes tuvieron disfunción eréctil que se resolvió con medicamentos y 2 pacientes no pudieron tener relaciones sexuales debido a la falta de

mejoría de la curvatura.⁽¹⁸⁾

En la evaluación clínica y psicológica se encontró que mejoría en el cuestionario de IIEF de 2 puntos, y en el PDQ -4,7 puntos, la longitud, circunferencia del pene aumentó en media 0,11 cm y 0,23 cm respectivamente. Finalmente, en cuanto a los efectos adversos, la equimosis, inflamación y dolor se presentaron tras cada inyección, mientras que ampollas de la piel y grandes hematomas sólo se presentaron tras la tercera inyección.⁽¹⁸⁾

En un estudio retrospectivo realizado a 114 pacientes en donde se buscaba determinar cuál es factor predictivo asociado con mayor mejoría de la curvatura peneana en pacientes tratados con CCH hasta con 8 inyecciones en 4 ciclos sin ningún otro tratamiento adicional.⁽¹⁸⁾

Se realizó una evaluación clínica antes, tras el segundo ciclo y al terminar el tratamiento, y de acuerdo con sus resultados se agrupó en 3 categorías.⁽¹⁹⁾ Al inicio la curvatura peneana media era de 47 grados, tras el tratamiento la media fue de 40 grados, con una mejora del 44 % de la población estudiada al presentar una disminución de 22 grados, 39 % no presentó cambios y 17 % no presentó mejoría.⁽¹⁹⁾

Los pacientes que tenían una curvatura inicial mayor de 60 grados se beneficiaron más del tratamiento al presentar una corrección del 60 % de la curvatura peneana respecto a aquellos que tenían una curvatura inicial entre 31-59 grados y menor o igual a 30 grados, donde hubo una mejoría del 43 % y 29 % respectivamente, tras finalizar el tratamiento.⁽¹⁹⁾

Esto es fundamentalmente importante correlacionarlo con una investigación prospectiva donde se evaluó que la probabilidad de mejoría de los pacientes al completar el tratamiento únicamente teniendo en cuenta la corrección de la curvatura peneana al completar las dos primeras series de intervención intralesional con CCH y compararlo con los resultados obtenidos 6 semanas después de completar la cuarta serie.⁽²⁰⁾

En un grupo de 296 hombres, que iniciaron el tratamiento intralesional con CCH, 175 cumplían con el criterio de haber completado los 4 ciclos de 8 inyecciones, 84 tenían registro de los resultados a las 2 y 4 series; y 175 de tener una evaluación inicial hasta el intervalo propuesto y tras completar el tratamiento. A estos pacientes se les agruparon en dos secciones, la primera aquellos que presenten o no corrección de 10 grados en la curvatura peneana y otra sección si había o no corrección de al menos el 20 % de la curvatura inicial.⁽²⁰⁾

En general la curvatura peneana registrada inicialmente en el grupo de estudio fue de 63,4 grados con una mejora media de -21,5 grados (33 %) al final del estudio, donde el 63,5 % tuvo una corrección mayor a 25 %, y el 25,2 % una mejoría mayor al 50 %. Sin embargo, se notó que aquellos que tuvieron una corrección menor a 10 grados durante las primeras 2 series, mostraban una corrección media de 15,2 grados (22,2 %) tras completar el tratamiento, y que aquellos que obtuvieron una corrección mayor a 10 grados no experimentaron mejores resultados en las 2 últimas series que aquellos que no superaron los 10 grados de corrección. De aquellos que presentaron una mejoría mayor a 10 grados o 20 % en las primeras dos series, sólo obtuvieron una mejora de 1,4 y 7,7 grados respectivamente al concluir la cuarta serie, una gran diferencia con los 24 y 22, 5 grados correctivos de aquellos que no superaron los 10 grados o 20 % en las dos primeras series.⁽²⁰⁾

Es decir, al final de las 2 primeras series el 53,1 % de pacientes presentaron mejorías mayores al 25 % respecto a que sólo el 31 % de pacientes tuvieron mejorías mayores al 25 % con las dos series finales. Este resultado puede tomar conclusiones erróneas, no obstante, aquellos que no lograron superar los 10 grados hasta el intervalo de estudio, tenían 70 % de probabilidad de mejorar al completar el esquema de 8 inyecciones.⁽²⁰⁾

En otro estudio en donde se buscaba ver cuál era el efecto del CCH en pacientes cuya placa fibrótica se encuentra calcificada, se reportó resultados alentadores a pesar de la restricción participativa de estos pacientes a intervenciones intralesionales en los estudios IMPRESS.⁽²¹⁾

De un total de 254 hombres diagnosticados con EP que se incluyeron en el estudio, 60 se sometieron a la terapia con protocolo estándar tras detectar la calcificación, de los cuales 39 completaron el esquema y 21 interrumpieron el protocolo, pero se mantuvieron en seguimiento. Ambos grupos presentaron una corrección en la curvatura peneana de -17,5 grados y -15 grados respectivamente. Los efectos adversos reportados fueron la aparición de ampollas, dolor, hematuria, constricción peneana, pero únicamente 4 (20 %) que interrumpieron su tratamiento refirieron estos efectos como causa de su decisión.⁽²¹⁾

Durante un estudio realizado retrospectivamente, se evaluó la respuesta del CCH intralesional durante la fase aguda mediante una muestra de 330 pacientes con EP. Se aplicó un protocolo tradicional, 76 (33 %) pacientes en fase aguda y 153 (67 %) en la fase crónica, con un tiempo de evolución de 5 y 24 meses respectivamente.^(22,23)

La curvatura inicial del todo el grupo fue de 45,3 grados, en el grupo de fase aguda fue de 44,3 grados y el de crónico de 45 grados, tras aplicado el tratamiento y realizado un seguimiento se reportó una mejoría en ambos grupos de -7,3 grados (16,5 %) y -8,1 grados (16,3 %). En cuanto a los efectos secundarios, 118 (52 %) reportaron hematomas, 43 (19 %) hinchazón, y únicamente 2 pacientes sufrieron ruptura corporal del pene.⁽²²⁾

Otro estudio con objetivo en común fue realizado en 74 hombres cuya curvatura peneana basal fue de 41,1 grados, tras el tratamiento se reportó una mejora de -19,3 grados a los 6 meses de seguimiento. En los cuestionarios que evaluaron el ámbito psicosexual, se reportó una mejoría en el IIEF-5 de 1,1 y 0,9 puntos tras 3 y 6 meses de haber concluido el tratamiento. En el PDQ -PS se reportó una reducción en el puntaje de -2,7

puntos, PDQ-PP -1,2 puntos PDQ-BD -3.8 puntos a los 3 meses.⁽²⁴⁾

Finalmente, el uso del CCH intralesional fue cuestionado en el contexto de casos atípicos como deformidades ventrales y deformidades en forma de reloj de arena que fueron excluidos en los estudios IMPRESS, razón por la cual en un estudio que incluyó a 93 hombres de los cuales 61 tenían EP atípica, 21 optaron por la inyección de CCH.⁽²⁵⁾ Tras un periodo de seguimiento de 20,7 meses, se reportó una mejoría del 39 % referido a -19,2 grados, hubo una clara mejoría subjetiva en PDQ -SB -6,7 puntos. En cuanto a las complicaciones, se presentó un único caso de fractura de pene tras tener relaciones sexuales.⁽²⁵⁾

Tabla 1. Investigaciones analizadas en la revisión

Título del artículo	Autor/Año	Resultado de estudio
Intralesional collagenase Clostridium histolyticum vs. verapamil injections in males with Peyronie's Disease: A prospective, matched-pair, non-blinded, randomised clinical study comparing clinical outcomes and patient satisfaction rates.	Eric Chung, Juan Wang. 2022	Corrección en la curvatura peneana media fueron de -16,8 y -28,2 grados para el ILV y CCH respectivamente. El CCH tuvo mejor puntaje en el PDQ respecto al ILV.
Sildenafil 25 mg ODT + Collagenase Clostridium hystoliticum vs Collagenase Clostridium hystoliticum Alone for the Management of Peyronie's Disease: A Matched-Pair Comparison Analysis.	Andrea Cocci, Gianmartin Cito, Daniele Urzi T. et al. 2018	Grupo A recibió 25 mg dos veces al día de Sildenafil tuvo una corrección media peneana de -25,6 grados al igual que el grupo B que no lo recibió, pero con mejores resultados en los cuestionarios con un IIEF-EF 2,28 vs 1,36; PDQ-síntomas sexuales -3,04 vs -2,12; PDQ síntomas molestos -1,0 vs -0,88: Tasa de satisfacción 70,83 % vs 84,0 %
Multiple courses of intralesional collagenase injections for Peyronie disease: a retrospective analysis.	Michelle K Li, John T Sigalos, Dar A Yoffe et al. 2023	Tras varias rondas de inyecciones de CCH, el 42,8 %, 38,6 % y el 12,5 % de pacientes mejoraron tras completar la primera, segunda y tercera ronda respectivamente.
Incremental Treatment Response by Cycle with Collagenase Clostridium Histolyticum for Peyronie's Disease: A Pooled Analysis of Two Phase 3 Trials.	Ziegelmann M, Hu Y, Xiang Q, Liu G, McLane MP, Trost L et al. 2023	Tras cada ciclo la corrección media peneana con CCH fue significativamente más alta que el placebo. Hubo una mejoría del 29,9 % tras el primer ciclo, el 60,8 % obtuvo una respuesta exitosa para el cuarto ciclo.
Treatment of peyronie's disease with combination of clostridium histolyticum collagenase and penile traction therapy: a prospective, multicenter, single-arm study.	García-Gómez B, García-Rojo E, Alonso-Isa M et al. 2021	Ciclos promedio administrados 1,92, corrección media peneana: -23,49 grados. El 75 % de pacientes cuya curvatura peneana se encontraba de 30 a 60 grados pudieron evitar la intervención quirúrgica.
Improvement in the ability to have sex in patients with Peyronie's disease treated with Collagenase Clostridium histolyticum.	Geelhoed JP, Wegelin O, Tromp E et al. 2022	Reducción curvatura peneana media fue de -20,6 grados. Se reportó una mejoría en la función sexual del 66,7 % de los pacientes. Índice de satisfacción: 6,8.
Improved Peyronie's Disease Curvature Outcomes Using a Novel Collagenase Administration Protocol.	Flores A, Tyler A, Green B, Price T, et al. 2022	Diferencia de corrección entre esquemas fue de 10 grados, IIEF-15 sin variabilidad, función eréctil y sensación placentera fue mejor con el nuevo protocolo.
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.	Cocci A, Russo GI, Salonia A, Cito G, Regis F, Polloni G, et al. 2018	El IIEF-15 total y sus dominios mejoraron tras el tratamiento, 8/18 pacientes resolvieron su disfunción eréctil, tasa de satisfacción fue del 89,6 %
Safety and Efficacy Study of Collagenase Clostridium Histolyticum Applied with an Intensive Protocol in the Treatment of Peyronie's Disease.	Melgarejo-Segura MT, Funes-Padilla C, et al. 2021	Mejora de corrección en la curvatura en el 76,9 % de pacientes con una media de -19 grados, con mejorías en los cuestionarios de PDQ y IIEF con leves efectos adversos.
Predictors of Curvature Improvement in Men with Peyronie's Disease Treated with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum.	Flores JM, Nascimento B, Punjani N, et al. 2022	La curvatura media peneana inicial fue de 47 grados, tras el tratamiento se redujo a 40 grados con una mayor mejoría a las personas con curvatura peneana más pronunciada, constituyéndose como un predictor de mejoría.

Continuing Collagenase Clostridium Histolyticum Injections Among Initial Nonresponders Results in Significant Curvature Improvements in the Majority of Peyronie's Disease Men.	Alom M, Burgon H, Ziegelmann M, Köhler T, et al. 2021	La mejoría de corrección global en el ángulo peneano fue de -21,5 grados, aquellos que no tenían mejoría significativa durante los primeros ciclos tenían una probabilidad de 2,7 veces de obtenerlo durante los ciclos restantes. El 31 % de pacientes obtuvieron una mejoría >10 grados durante los 2 primeros ciclos mientras que el 70 % lo obtuvo durante los 2 últimos ciclos.
Collagenase Clostridium histolyticum Treatment Improves Degree of Curvature in Peyronie's Disease with Calcified Plaques.	Masterson TA, Atuluru P, Zucker I, et al. 2023	CCH vs EP calcificada, hubo mejoría de -17,5 grados en aquellos que concluyeron el tratamiento y -15 grados en aquellos que lo interrumpieron.
Intralesional collagenase Clostridium histolyticum for acute phase Peyronie's disease: a single-center, retrospective cohort study.	Hu MYY, Sigalos JT, Walker DT, Li MK, et al. 2022	Se reporta una corrección peneana angular de -7,3 grados en pacientes que se encontraban en la fase aguda de la EP.
Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex®) in Patients with the Acute Phase of Peyronie's Disease.	Cocci A, Di Maida F, Russo GI, Capogrosso P, et al. 2020	Se reportó una corrección de la curvatura peneana media de -19,3 grados, este beneficio persistió tras el seguimiento realizados a los 6 meses, al igual que mejoras en la puntuación en los cuestionarios PDQ e IIEF-15.
Treatment-related Outcomes for Patients with Atypical Peyronie's Disease Using Xiaflex Injections.	El-Khatib FM, Osman MM, Kopelevich A, Towe M, et al. 2020	Con un promedio de 8,4 inyecciones en 21 pacientes, hubo una corrección en la curvatura peneana de -19,2 (39 %) grados en casos de EP atípica. El dominio de PDQ síntomas molestos se redujo en 6,7 puntos.

Abreviaturas: ILV: Intervención intralesional con verapamilo; CCH Clostridium histolyticum; PDQ: Cuestionario para la enfermedad de Peyronie. IIEF-15: Cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil. EP: Enfermedad de Peyronie.

DISCUSIÓN

La morbilidad post corrección quirúrgica es asociada a múltiples riesgos y complicaciones como la presencia de hematomas, infección a corto plazo, acortamiento peneano, curvatura residual, hipoestesia y disfunción eréctil a largo plazo.⁽²⁾

Resultado a ello, las tasas de insatisfacción alcanzaron el 45 % de aquellos pacientes que se sometieron a esta opción terapéutica y como consecuencia se ha abierto un amplio campo de investigación de tratamientos no quirúrgicos que establezcan y mejoren la curvatura peneana.^(2,26)

Entre ellos se exploraron varias opciones, la farmacoterapia fue pobremente recomendada o incluso desaconsejada por la asociación americana y europea de urología.⁽²⁾ A excepción de ciertos agentes que mostraban reducir la progresión de la enfermedad como los IPDE-5, pentoxifilina, paraaminobenzoato de potasio.⁽²⁷⁾

Sin embargo, la terapia intralesional con CCH como se mostró en la revisión, se posiciona como una opción innovadora y alternativa eficaz para el tratamiento de la EP.

Las investigaciones antes descritas, no sólo se registran mejoras significativas en la corrección de la curvatura peneana, sino que también, los efectos psicológicos producto de la enfermedad disminuyen considerablemente, mejorando el desempeño sexual y satisfacción hacia el paciente y su pareja.

Estos resultados alentadores no se han debido únicamente a la terapia intralesional, pudieron ser claramente influidos con la adición de terapias coadyuvantes como el IPDE-5 o la implementación de métodos mecánicos, como la tracción manual, o el uso de dispositivos de vacío.⁽²⁸⁾

Además, se pudo notar que la eficacia de la terapia intralesional también depende de las características clínicas de los pacientes, así como la forma de implementación de la terapia. La corrección de la curvatura peneana era mucho más apreciable durante el primer ciclo y en los pacientes que tenían una curvatura superior a los 60 grados que les permitió evadir una intervención quirúrgica y haciendo del reporte de la curvatura inicial como el mejor factor predictivo de mejora del paciente.

Sin embargo, esto no significaba que la terapia no fuera efectiva durante los ciclos restantes o con pacientes de menor gravedad debido a que se reportó resultados beneficiosos incluso al llevar cursos múltiples de la misma terapia o la modificación del protocolo inicialmente aprobado por la FDA.

Esto no sólo se limita a los pacientes con enfermedad estable, los estudios descritos nos muestran que los beneficios esta terapia se extienden a pacientes que tienen placas calcificadas, que cursan la fase aguda de la enfermedad o que son considerados como casos de EP atípica, mismos que fueron excluidos de los estudios IMPRESS.

En cuanto a las complicaciones reportadas, las más frecuentes fueron los hematomas, despigmentación cutánea, dolor e hinchazón en el sitio de punción, no obstante, también hubo casos que refirieron hematuria, constricción penéana, ruptura de los cuerpos cavernosos, infección cutánea y hematomas masivos que necesitaron drenaje quirúrgico.

Habiendo dicho esto, es esencial aclarar al paciente que es imposible recuperar la funcionalidad previa a la enfermedad, y que, únicamente la intervención intralesional proporciona una rectitud funcional del pene que le permitirá recuperar su desempeño sexual y su bienestar mental.⁽⁴⁾

Es esencial mencionar que lamentablemente la viabilidad económica e implementación de la CCH es inversamente proporcional a sus beneficios, lo que ha resultado en tasas bajas de finalización del tratamiento y lo que dificulta su implementación en países cuyo sistema de salud no oferta esta opción terapéutica.⁽²⁹⁾

Ahora bien, aunque esto corresponde a una limitación, el uso intralesional de otros agentes menos efectivos como verapamilo o interferón A2b se pueden agregar a un protocolo que implemente simultáneamente la terapia mecánica e IPDE-5, convirtiéndose en una opción rentable, segura y efectiva a los pacientes que se rehúsan a la intervención quirúrgica y residen en países en vías de desarrollo.

Limitaciones del estudio

Aunque la revisión bibliográfica incluyó el estudio de esquemas modificados y situaciones patológicas individuales que no se describieron durante los estudios IMPRESS, tampoco se pudo abordar ni encontrar suficientes investigaciones que se centren únicamente en casos atípicos o que se hayan hecho particularmente durante la etapa aguda de la enfermedad. Razón por la cual la evidencia es baja como para recomendar de forma absoluta el uso de la terapia con CCH bajo estas circunstancias a pesar de los alentadores resultados obtenidos durante los estudios antes descritos. La innovación que supone esta terapia y su superioridad demostrada sobre las intervenciones quirúrgicas nos abrirán paso a nuevos tratamientos y estudios con el afán disminuir el riesgo y aumentar el beneficio a los pacientes que padecen la EP.

CONCLUSIONES

La terapia intralesional con CCH es segura y eficaz en la reducción de síntomas psicosexuales y en la disminución de la curvatura patológica del pene de hombres con EP.

La corrección de la curvatura penéana fue mucho mayor en pacientes que superaban los 60 grados.

El primer ciclo terapéutico es el que mejores beneficios reporta, aunque la falta de mejoría tras este no implica que la finalización del tratamiento no optimice la corrección de la curvatura penéana.

Los beneficios postterapéuticos fueron la recuperación de la satisfacción sexual y salud mental de los pacientes y sus parejas. Las tasas de molestias físicas y psicológicas son más usuales en pacientes jóvenes que cursan la fase aguda de la enfermedad.

El uso concomitante de terapias farmacológicas y mecánicas optimizan los resultados de la terapia intralesional con CCH.

La implementación de protocolos modificados de CCH mostraron mejores resultados con menores inconvenientes logísticos, mayor adherencia y cumplimiento que el protocolo tradicional.

La terapia intralesional con CCH demostró ser eficaz en pacientes con placas calcificadas, pacientes que cursan la fase aguda y aquellos con EP atípica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cocci A, Cito G, Urzì D, Minervini A, Di Maida F, Sessa F, et al. Sildenafil 25 mg ODT + Collagenase Clostridium hystoliticum vs Collagenase Clostridium hystoliticum Alone for the Management of Peyronie's Disease: A Matched-Pair Comparison Analysis. *The Journal of Sexual Medicine* 2018;15:1472-7. <https://doi.org/10.1016/J.JSXM.2018.08.012>.

2. Kayes O, Babu A. Recent advances in managing Peyronie's disease. *F1000Research* 2020;9. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.20557.1/DOI>.

3. Trost L, Huang H, Han X, Burudpakdee C, Hu Y. Treatment Patterns and Healthcare Outcomes with Collagenase Clostridium Histolyticum vs Surgery in Peyronie's Disease: A Retrospective Claims Database Analysis. *Sexual Medicine* 2021;9. <https://doi.org/10.1016/J.ESXM.2021.100321>.

4. Tsambarlis P, Levine LA. Nonsurgical management of Peyronie's disease. *Nature Reviews Urology* 2019;16:172-86. <https://doi.org/10.1038/S41585-018-0117-7>.

5. Cocci A, Russo GI, 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. *The Journal of Sexual Medicine* 2018;15:716-21. <https://doi.org/10.1016/J.JSXM.2018.03.084>.

6. Kadioglu A, Dincer M, Salabas E, Culha MG, Akdere H, Cilesiz NC. A Population-Based Study of Peyronie's Disease in Turkey: Prevalence and Related Comorbidities. *Sexual Medicine* 2020;8:679-85. <https://doi.org/10.1016/J.ESXM.2020.09.002>.

7. Gianazza S, Belladelli F, Leni R, Masci F, Rossi P, Giancesini G, et al. Peyronie's disease development and management in diabetic men. *Andrology* 2023;11:372-8. <https://doi.org/10.1111/ANDR.13224>.

8. Ziegelmann MJ, Bajic P, Levine LA. Peyronie's disease: Contemporary evaluation and management. *International Journal of Urology* 2020;27:504-16. <https://doi.org/10.1111/IJU.14230>.

9. Yang CH, Lin DY, Lin YS, Hsu CY, Tung MC, Tan KT, et al. The Immunological Microenvironment and the Emerging Role of Stem Cells Therapy in Peyronie's Disease: A Systematic Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/IJMS24010777>.

10. Hayat S, Brunckhorst O, Alnajjar HM, Cakir OO, Muneer A, Ahmed K. A systematic review of non-surgical management in Peyronie's disease. *International Journal of Impotence Research* 2022. <https://doi.org/10.1038/S41443-022-00633-W>.

11. Cilio S, Fallara G, Capogrosso P, Candela L, Belladelli F, Pozzi E, et al. The symptomatic burden of Peyronie's disease at presentation according to patient age: A critical analysis of the Peyronie's disease questionnaire (PDQ) domains. *Andrology* 2023;11. <https://doi.org/10.1111/ANDR.13352>.

12. Chung E, Wang J. Intralesional collagenase Clostridium histolyticum vs. verapamil injections in males with Peyronie's Disease: A prospective, matched-pair, non-blinded, randomised clinical study comparing clinical outcomes and patient satisfaction rates. *Investigative and Clinical Urology* 2022;63:563-8. <https://doi.org/10.4111/ICU.20220145>.

13. Li MK, Sigalos JT, Yoffe DA, Modiri N, Hu M-Y, Gaither TW, et al. Multiple courses of intralesional collagenase injections for Peyronie disease: a retrospective analysis. *The Journal of Sexual Medicine* 2023;20. <https://doi.org/10.1093/JSXMED/QDAC030>.

14. Ziegelmann M, Hu Y, Xiang Q, Liu G, McLane MP, Trost L. Incremental Treatment Response by Cycle With Collagenase Clostridium Histolyticum for Peyronie's Disease: a Pooled Analysis of Two Phase 3 Trials. *Urology* 2023. <https://doi.org/10.1016/J.UROLOGY.2023.02.019>.

15. García-Gómez B, García-Rojo E, Alonso-Isa M, Medina-Polo J, Santos-Pérez de la Blanca R, Justo-Quintas J, et al. Treatment of peyronie's disease with combination of clostridium histolyticum collagenase and penile traction therapy: a prospective, multicenter, single-arm study. *International Journal of Impotence Research* 2021;33:325-31. <https://doi.org/10.1038/S41443-020-0292-Y>.

16. Geelhoed JP, Wegelin O, Tromp E, de Boer B, de Jong I, Beck JJH. Improvement in the ability to have sex in patients with Peyronie's disease treated with Collagenase Clostridium histolyticum. *BJUI Compass* 2022;4:66-73. <https://doi.org/10.1002/BCO2.185>.

17. Flores A, Tyler A, Green B, Price T, Savage J, Brearton K, et al. Improved Peyronie's Disease Curvature Outcomes Using a Novel Collagenase Administration Protocol. *Urology* 2022;170:117-23. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.09.017>.

18. Melgarejo-Segura MT, Funes-Padilla C, Morales-Martínez A, López-Carmona-Pintado F, Arrabal-Martín M. Safety and Efficacy Study of Collagenase Clostridium Histolyticum Applied With an Intensive Protocol in the Treatment of Peyronie's Disease. *Sexual Medicine* 2021;9. <https://doi.org/10.1016/J.ESXM.2021.100375>.

19. Flores JM, Nascimento B, Punjani N, Salter CA, Bernie HL, Taniguchi H, et al. Predictors of Curvature Improvement in Men With Peyronie's Disease Treated With Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum. *The Journal of Sexual Medicine* 2022;19:1680-6. <https://doi.org/10.1016/J.JSXM.2022.08.001>.

20. Alom M, Burgon H, Ziegelmann M, Köhler T, Helo S, Trost L. Continuing Collagenase Clostridium Histolyticum Injections Among Initial Nonresponders Results in Significant Curvature Improvements in the Majority of Peyronie's Disease Men. *The Journal of Sexual Medicine* 2021;18:1092-8. <https://doi.org/10.1016/J.JSXM.2021.03.075>.
21. Masterson TA, Atuluru P, Zucker I, Molina M, Ibrahim E, Nackeeran S, et al. Collagenase Clostridium histolyticum Treatment Improves Degree of Curvature in Peyronie's Disease with Calcified Plaques. *European Urology Focus* 2023;9. <https://doi.org/10.1016/J.EUF.2022.09.019>.
22. Hu MYY, Sigalos JT, Walker DT, Li MK, Yoffe DA, Modiri N, et al. Intralesional collagenase Clostridium histolyticum for acute phase Peyronie's disease: a single-center, retrospective cohort study. *Translational Andrology and Urology* 2022;11:1074-82. <https://doi.org/10.21037/TAU-22-188/COIF>.
23. Flores JM, Salter CA, Nascimento B, Terrier JE, Taniguchi H, Bernie HL, et al. The Prevalence and Predictors of Penile Pain in Men with Peyronie's Disease. *Sexual Medicine* 2021;9. <https://doi.org/10.1016/J.ESXM.2021.100398>.
24. Cocci A, Di Maida F, Russo GI, Capogrosso P, Francesco L, Rizzo M, et al. Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex®) in Patients with the Acute Phase of Peyronie's Disease. *Clinical Drug Investigation* 2020;40:583-8. <https://doi.org/10.1007/S40261-020-00916-4>.
25. El-Khatib FM, Osman MM, Kopelevich A, Towe M, Yafi FA. Treatment-related Outcomes for Patients With Atypical Peyronie's Disease Using Xiaflex Injections. *Urology* 2020;143:153-8. <https://doi.org/10.1016/J.UROLOGY.2020.05.076>.
26. Carson C. Peyronie's disease: new paradigm for the treatment of a unique cause of erectile dysfunction. *Postgraduate Medicine* 2020;132:4-8. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1805865>.
27. Li E V., Esterquest R, Pham MN, Panken EJ, Amarasekera C, Siebert A, et al. Peyronie's disease: pharmacological treatments and limitations. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2021;14:703-13. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1903873>.
28. Krieger JR, Rizk PJ, Kohn TP, Pastuszak A. Shockwave Therapy in the Treatment of Peyronie's Disease. *Sexual Medicine Reviews* 2019;7:499-507. <https://doi.org/10.1016/J.SXMR.2019.02.001>.
29. Walton EL, Quinn TP, Mulloy E, Patil D, Mehta A. Cost of Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Therapy Versus Surgery for the Management of Peyronie's Disease: A Claims-Based Analysis (2009-2019). *Sexual Medicine* 2022;10. <https://doi.org/10.1016/J.ESXM.2022.100517>.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

No existió ninguna financiación.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Christopher Hilario Acosta Núñez.

Investigación: Christopher Hilario Acosta Núñez.

Metodología: Christopher Hilario Acosta Núñez.

Redacción: Christopher Hilario Acosta Núñez.

Redacción-revisión: Christopher Hilario Acosta Núñez, Estefanía Aracelly Reyes Rosero.