

HOSPITAL “GRAL. FREYRE DE ANDRADE”
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “FINLAY – ALBARRÁN”

PROPÓLEOS Y ENFERMEDAD DE PEYRONIE.
UNA NUEVA ALTERNATIVA TERAPEÚTICA.

Tesis presentada al grado científico de Dr. en Ciencias Médicas.

AUTOR: Dr. MANUEL LEMOURT OLIVA
Especialista 2do. Grado en Urología
Profesor Asistente

TUTOR: Dr. C. JULIO CÉSAR MORALES CONCEPCIÓN
Profesor Titular.

ASESOR: Dr. C. RENÈ SUÁREZ MARTÍNEZ
Profesor Consultante

Ciudad de La Habana, 2007

Agradecimientos:

Esta investigación comenzó hace más de 10 años y a través de todo este tiempo me ha acompañado un grupo de colegas que han contribuido y aportado con su esfuerzo a los resultados finales.

No quisiera olvidar a nadie, pues la lista es interminable: Lic. Rafaela Bordonado Ramírez y sus técnicos del Departamento de propóleos, que han estado siempre presentes desde el inicio del tratamiento; Dra. Ada Rodríguez Barroso (radióloga), que inició la medición de las placas de Peyronie con un equipo de ultrasonido de los inicios, sin transductor de partes blandas, ayudándose con una bolsa de suero hasta lograr una vasta experiencia en esta medición ecográfica; Dra. Elizabeth González Oramas, bioestadística, que siempre estuvo a mi lado durante toda la investigación, inclusive durante los 3 años que estuvo en Angola trabajó conmigo a larga distancia, con excelentes resultados; a mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital “Freyre de Andrade”, que todos esos años colaboraron conmigo de una u otra forma, sobre todo al inicio de la estabilización de la investigación; Dr. Raúl Espinosa Bravo, Dra. Marta Puente Guillén, Dra. Magdelin Navarro Cutiño, Dr. Antonio Pérez Monzón, enfermeras Ángela Rodríguez Sta. Cruz, Concepción Vega Guerrero, Lucrecia Campos Zulueta, el Dr. Pedro Véliz Medina, y la Lic. Mirta Oliva.

Posteriormente, en diferentes etapas del estudio, agradezco a mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital “Manuel Fajardo”: Dr. Ramiro Fragas Valdés, Dra. Leonor Carballo Velázquez, Dr. Francisco Alonso Domínguez, Téc. Alberto Merino y al resto del servicio de Urología que, con su

colaboración y su apoyo moral durante todo el tiempo de la investigación, fue un extraordinario impulso. Al Dr. José Luis Santana Gómez, radiólogo del INOR, que trabajó con nosotros en urología durante su etapa de alumno ayudante, y al reencontrarlo como radiólogo en las últimas etapas de la investigación, lo captamos para que hiciera las mediciones ecográficas de las placas, adquiriendo una experiencia notable en este aspecto. Al Dr. Félix Molina, radiólogo, que me brindó una gran ayuda en un período corto de la investigación.

La Dra. Mireyda Rodríguez Acosta, inmunóloga, que me orientó y ayudó extraordinariamente, ya que en un momento de la investigación nos encontrábamos encasillados en cómo lograr la forma de orientar la investigación sobre la relación de la inmunología con el propóleos y la enfermedad de Peyronie. A la Dra. Lidia Valdés Andull, alergista del Hospital "Freyre de Andrade" y a su equipo, por su excelente trabajo y preocupación por la calidad de la investigación. A la Lic. Rosa Jorge Fariñas y las personas que la ayudaron en las tomas de muestras de sangre y conservación de los sueros. A la Dra. Adalgisa Torriente por su ayuda en la gestión de reactivos.

A la Dra. Teresita Díaz de Villegas, Jefa del Laboratorio Clínico de la Clínica Central "Cira García" y Eberto García Jiménez, su jefe técnico, por su apoyo.

Al Dr. Héctor Santos, Jefe del Departamento de Cirugía de la Clínica "Cira García" (fallecido), y al colectivo del Departamento. A su Director, Dr. Ramón Prado Peraza, que siempre me apoyó incondicionalmente cuando lo necesité.

A mi tutor, Profesor Julio C. Morales Concepción y mi ya amigo y asesor Dr. René Suárez Martínez, que sin su extraordinaria ayuda en la conclusión de esta tesis no hubiera sido posible coordinar y adecuar toda esta investigación plena de información de años, obtenida con un bregar lleno de sacrificios personales y dificultades objetivas y subjetivas.

A mi querido amigo, Profesor Rómulo Soler Vaillant, que, siempre que nos encontrábamos a través de todos estos años de investigación, me insistía en mi sueño de tesis, la cual finalmente me revisó en tiempo record. Al profesor Dr. Raúl Padrón Chacón, cuyas orientaciones fueron muy importantes. Al Dr. René Rubinos Ruiz y al Lic. Lázaro González Romero, por su apoyo informático- electrónico. A la secretaria Belkys Rodríguez López.

Si por olvido he obviado a alguien en este listado, sepan que no dejo de recordar las acciones de apoyo a veces de minutos o segundos, que he recibido durante todo este tiempo, las cuales son capaces de borrar los ratos difíciles, complejos y a veces estresantes que he pasado durante todos estos años de investigación.

A todos, mi eterno agradecimiento.

El autor

DEDICATORIA

- A la memoria del Dr. Enrique Filgueiras López, detector de este efecto y su asociación con la enfermedad.
- A mi hijo Manolito, porque sin su ayuda personal no hubiera podido hacerlo.
- A mis hijos Maurice y Odette, porque siempre están presentes en mis pensamientos.
- A mi nieta Chavely, para que cuando pueda entenderlo, sepa la energía positiva que me imprimió su existencia para poder lograr esta gran empresa.
- A mi esposa, por su comprensión y logística.

ÍNDICE

Síntesis.....	1
Introducción.....	2
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	12
1.1. ENFERMEDAD DE PEYRONIE. ASPECTOS TEÒRICOS RELACIONADOS CON SU ETIOLOGÌA.	12
1.1.1. Teoría inmunológica.....	12
1.1.2. Teoría infecciosa.....	15
1.1.3. Teoría genética.....	16
1.1.4. Teoría arterial.....	17
1.1.5. Teoría de la reparación tisular alterada	18
1.1.6. Teoría del factor transformante del crecimiento.....	19
1.1.7. Teoría de los mastocitos en la Enfermedad de Peyronie.....	22
1.1.8. Teoría traumática.....	23
2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL.....	25
2.1. Diagnóstico de la Enfermedad de Peyronie.	25
2.2. Tratamiento convencional de la Enfermedad de Peyronie.	26
2.3. Propóleos.....	28
2.3.1. ¿Qué es el propóleos?.....	28
2.3.2. ¿Dónde se encuentra el propóleos?	28
2.3.3. ¿Por qué las abejas fabrican propóleos?	29
2.3.4. Composición química del propóleos.....	29
2.3.5. Propiedades terapéuticas.....	30
2.3.6. Aspectos bioquímicos del propóleos.....	33
2.3.7. Propóleos cubano. Antecedentes.....	34

CAPITULO 2. PROPÓLEOS Y ENFERMEDAD DE PEYRONIE.....	36
2.1 PROPÓLEOS Y ENFERMEDAD DE PEYRONIE.....	38
CAPITULO 3. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL USO DEL PROPÓLEOS EN LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE.....	50
CAPÍTULO 4. ESTUDIO DE DOSIS CON PRÓPÓLEOS EN LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE.....	60
CAPÍTULO 5. ENFERMEDAD DE PEYRONIE. EVALUACIÓN DE TRES MODALIDADES TERAPÉUTICAS: PROPÓLEOS, LÁSER Y PROPÓLEOS + LÁSER.....	65
Conclusiones generales.....	75
Recomendaciones.....	76
Bibliografía	
Anexos	

SÍNTESIS

La enfermedad de Peyronie consiste en la incurvación del pene durante la erección. Es un reconocido problema que afecta a los hombres de mediana edad. Se identifica un producto natural, el propóleo, para el tratamiento de esta enfermedad, con mejoras significativas, lo que no se había logrado hasta el presente con otros tratamientos medicamentosos y quirúrgicos. El objetivo de esta investigación es identificar el efecto terapéutico del propóleo en los pacientes afectados de la enfermedad de Peyronie. Se realizó un estudio de la enfermedad desde el punto de vista clínico y etiológico y de los aspectos fisicoquímicos terapéuticos del propóleo. Posteriormente, se les prescribió propóleo (en cápsulas) a 109 pacientes. Se estudió la dosificación adecuada y la combinación con diferentes terapéuticas para comparar los resultados del tratamiento indicado. Se observó una significativa disminución del ángulo de curvatura y tamaño de placa física y ecográficamente. Se aplicaron diferentes tecnologías para medir, física y ecográficamente, la curvatura peneana y para valorar la evolución del tratamiento. Se propone una terapéutica novedosa, única, pues no existía un tratamiento curativo para esta enfermedad. Con los resultados obtenidos se mejora la salud física, sexual y psíquica de los pacientes. Se proponen los resultados de cuatro investigaciones sobre el tema, y que están publicados.

Palabras clave: enfermedad de Peyronie, propóleo, curvatura peneana, placa fibrosa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Peyronie es una entidad patológica descrita por primera vez en 1743, que se manifiesta como una induración en la albugínea de los cuerpos cavernosos del pene. Es un reconocido problema que afecta a los hombres de la mediana edad. Su sintomatología consiste en la incurvación del pene durante la erección, dolor y pobre consistencia en la zona de incurvación. (1-3) Al examen físico se halla un área densa, fibrosa de variable tamaño en la albugínea en uno o ambos cuerpos cavernosos. La deformidad del pene puede ser ligera, moderada o severa e impedir una satisfactoria penetración vaginal. La causa de esta enfermedad permanece sin determinación exacta, invocándose actualmente factores hereditarios o inmunológicos, siendo estos últimos los más aceptados, aunque existe un amplio listado etiológico sin demostración exacta y confirmada. (4-5) Su prevalencia inicialmente fue más baja; las referencias actuales la plantean entre el 1 y el 3% (6) En estudios recientes se investigó también la relación entre factores de riesgo, severidad y grado de la curvatura del pene. Estos autores enuncian que la presencia de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipercolesterolemia o hipertensión arterial no fue estadísticamente significativa en relación con la severidad de la curvatura en hombres con enfermedad de Peyronie. Tampoco el número de **factores mórbidos asociados** afectó el grado de curvatura, aunque fue mayor en los pacientes que tenían disfunción eréctil asociada con enfermedad de Peyronie y no en los que solo tenían Peyronie. (7)

A pesar de ser esta enfermedad muy antigua no hay un conocimiento exacto de su causa, y hasta este momento no tiene un tratamiento ni medicamentoso

ni quirúrgico curativo. Hay referencias de regresión espontánea de la enfermedad con diferentes porcentajes de esta sintomatología regresiva (8) de poco tiempo de evolución y muestras pequeñas.

Al comienzo de los años 90 el Hospital Clínico Quirúrgico "Gral. Freyre de Andrade" (Hospital de Emergencias), de Ciudad de la Habana, comenzaba a ser un centro de producción de diferentes productos realizados con propóleos. Dentro de ellos, el de más fuerte utilización eran las cápsulas, que se empleaban para el tratamiento oral anti-giardiasis, por las propiedades antiparasitarias de este producto apícola.

Por esa época, el director del hospital, que coincidentemente era urólogo, le prescribió a un amigo un tratamiento para la giardiasis a base de propóleos que debía realizar durante un mes, en dos sesiones. Después de concluido, el paciente refirió una gran mejoría de los síntomas ocasionados por el parasitismo y además de la curvatura que tenía su pene en erección, sintomatología desconocida por el director en su amigo.

Posteriormente, se decide indicarles propóleos a los pacientes que acudieran con enfermedad de Peyronie, con la misma dosis utilizada en ese paciente, durante 3 meses y observar lo que pasaba.

Con este suceso fortuito, muy estimulante desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de una enfermedad que hasta ese momento no tenía posibilidades curativas, nace la idea de realizar una investigación en búsqueda de confirmar el efecto del propóleos, con ya probado éxito en otras afecciones, pero aplicándose a la enfermedad del Peyronie.

Ante esta situación, surge la necesidad cognoscitiva de profundizar en este tema y aflora una serie de preguntas. ¿En qué medida el propóleo contribuye a mejorar la incurvación del pene de los pacientes con la enfermedad del Peyronie? ¿Cómo administrar este producto, en qué dosis? ¿Es efectivo el propóleo solo o se obtienen mejores resultados al combinarse con otros tratamientos?

Es por esta razón que se llevó a cabo una primera investigación, **Propóleo y Enfermedad de Peyronie**, para evaluar el comportamiento clínico de lo que pasaba antes y después del tratamiento con propóleo de los pacientes con este padecimiento, ya que no existía ninguna experiencia similar, ni publicación, que abordara el empleo de esta sustancia en esta enfermedad.

Los resultados de esta investigación, muy halagüeños, se publicaron en el 2003, pero fue realizada en 1992. Posteriormente, se continuó esta investigación, en una nueva etapa, y se procedió a hacer un estudio a doble ciego para intentar ofrecer una evaluación, con criterios finales fiables desde el punto de vista científico y estadístico, que se tituló: **Evaluación clínica del uso del propóleo en la enfermedad de Peyronie**. Esta investigación resultó, en todos los aspectos planteados, buena. Los resultados se publicaron en 1998. En una nueva etapa de la investigación, se comenzó a pensar en cuál sería la dosificación óptima para el tratamiento de esta enfermedad con este medicamento y así se realizó el siguiente trabajo que se denominó: **Estudio de dosis con propóleo en la enfermedad de Peyronie**. Los resultados se publicaron en 2003, pero fue realizado en 1997.

Una vez determinada la dosis adecuada, se decidió comparar este tratamiento con el láser como monoterapia y el láser asociado con el propóleo, intentando precisar con cuál de ellos había mejores pronósticos terapéuticos.

El título de este estudio fue **Enfermedad de Peyronie. Evaluación de 3 modalidades terapéuticas: propóleo, láser y propóleo+láser**. Los resultados fueron alentadores en relación al propóleo y su efecto terapéutico en la enfermedad, ya que hasta que se describió, todos los tratamientos utilizados habían sido ineficaces. Existen algunos más actuales, pero también están en etapa de investigación. Los resultados se publicaron en 2005.

Los estudios referidos han sido publicados en los Archivos Españoles de Urología, y presentados en eventos nacionales e internacionales.

Pero aún deben definirse muchos aspectos desconocidos de este tratamiento con el propóleo, y uno de los más importantes es precisar cuál de los efectos terapéuticos del propóleo es el que actúa en esta enfermedad.

La importancia de este tipo de estudio radica en que no se dispone en la actualidad de un procedimiento terapéutico eficaz, que impida, regrese o retarde el progreso de una enfermedad como lo es la incurvación penénea o la aparición de sus secuelas o efectos adversos sobre la capacidad de la respuesta sexual adecuada, o sobre la percepción de minusvalía psicológica, sexual o social que se deriva de los fracasos en los tratamientos médicos o quirúrgicos impuestos.

En esta enfermedad el urólogo se enfrenta a un paciente al que se le incurva el pene cuando está en erección, lo que va a ocasionar que este paciente comience a tener afectaciones psicológicas que pueden afectar su vida sexual,

social y laboral, ya que la repercusión que pudiera producir la aparición de esta enfermedad a veces no es predecible ni correspondiente con los hallazgos anamnésticos ni físicos.

El estudio se va a centrar en la placa fibrosa, en los cuerpos cavernosos y en la curvatura penéana que produce esta placa consecuentemente, y que constituye el factor masculino que provoca un desajuste y desencadena toda una serie de afectaciones en diferentes esferas de este ser humano.

En el mundo actual cada día se intensifica la creación, modificación o adición de técnicas quirúrgicas (9-13) como tratamiento de la enfermedad de Peyronie, lo que es facilitado por la ausencia de un tratamiento curativo y la espectacularidad y el costo de las diferentes cirugías. Estos factores hacen predominar el tratamiento quirúrgico.

Estas técnicas conducen solamente a mejorar la angulación de la curvatura del pene, por medio de plicaturas o parches de diferentes tejidos, no a la curación de la enfermedad. La indicación precisa para el tratamiento quirúrgico es que sea tan agudo el ángulo de curvatura que impida un coito con una penetración adecuada. El porcentaje de pacientes con esta situación no es grande, ya que la verdadera indicación radica en un ángulo de curvatura de 50 o más grados que impida la penetración vaginal, por lo cual se destaca que se violenta la verdadera indicación de esta cirugía.

En Cuba es importante la introducción de técnicas curativas no agresivas, que eviten una invasión innecesaria y conduzcan a una

rápida recuperación del paciente, con la consiguiente incorporación a su actividad laboral, familiar y social.

Se identifica un producto natural, el propóleos, para el tratamiento de esta enfermedad que afecta a los hombres en edad fértil, con mejoras significativas, lo que no se había logrado hasta el momento con otros tratamientos medicamentosos y quirúrgicos. Es precisamente el empleo del propóleos para la curación de la enfermedad del Peyronie lo que constituye el objeto de este trabajo.

A través de los diferentes trabajos que constituyen esta tesis, publicaciones que se enlazan, se ha perseguido un objetivo considerado general: identificar el efecto terapéutico del propóleos en los pacientes afectados de la enfermedad de Peyronie.

Como objetivos específicos son considerados aquellos que motivaron las diferentes investigaciones que conforman el cuerpo de la tesis y que se presentan a continuación de forma resumida:

1. Demostrar mejoría clínica de la enfermedad de Peyronie tratada con propóleos.
2. Identificar el efecto clínico del propóleos en pacientes con la enfermedad de Peyronie.
3. Caracterizar la dosificación óptima del uso de propóleos para la enfermedad de Peyronie.
4. Determinar comparativamente los resultados del tratamiento con propóleos, láser y propóleos + láser.

Cada objetivo específico arriba reseñado es desarrollado en un capítulo independiente, con su propia concepción metodológica, tal y como fueron publicados. Se presentan y discuten los resultados alcanzados en cada uno de ellos y se llega a conclusiones pertinentes. Estos capítulos son precedidos por uno inicial que ha sido llamado MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL, el cual se ha considerado necesario incluir con vistas a ampliar la información sobre una enfermedad que resulta, para los no especialistas, poco conocida en toda su magnitud, así como las características de su diagnóstico. En este capítulo, además, se abordan las propiedades fundamentales del propóleo, producto utilizado para el tratamiento, entre otras enfermedades, del Peyronie.

Finalmente se elaboran las conclusiones finales del trabajo, ofreciéndose algunas recomendaciones.

No debe considerarse este trabajo como una agrupación caprichosa de investigaciones aisladas. A través de los diferentes estudios realizados se sigue una secuencia lógica del tema tratado, que permite proponer un sistema coherente de atención a estos pacientes, desde su pesquisaje en la atención primaria a su valoración más profunda para ser sometido al tratamiento para su mejoría.

Esta tesis resume un conjunto de investigaciones que el autor ha desarrollado, y publicado sus resultados, sobre el empleo del propóleo para el tratamiento de la enfermedad del Peyronie. La investigación propuesta en esta tesis es aplicada, longitudinal, analítica y de desarrollo tecnológico. Con ella se obtiene un nuevo conocimiento y un nuevo tratamiento, que permite la solución de un problema de salud, de una enfermedad.

Es analítica, pues permite describir y analizar las características generales observadas durante el tratamiento con el propóleo a los pacientes enfermos de Peyronie. Es un estudio de cohorte, de tipo longitudinal, pues estudia a los pacientes durante el período de tratamiento.

Las características de este estudio han determinado los métodos utilizados.

Dentro de los métodos teóricos se emplearon los siguientes:

Histórico-lógico: se ha analizado y estudiado a profundidad el desarrollo histórico de la enfermedad del Peyronie y los tratamientos aplicados, así como la efectividad de ellos. Se describen las características de la enfermedad, su comportamiento con el tratamiento a base de propóleo y la lógica de su desarrollo.

Análisis y síntesis: se analiza cada caso en particular, cada paciente de Peyronie tratado con propóleo, para descubrir las relaciones entre todos ellos y llegar a conclusiones válidas sobre el efecto curativo.

Inducción y deducción: mediante el estudio de casos particulares se llegó a generalizaciones como punto de confirmación del valor terapéutico del propóleo y sus propiedades curativas en el tratamiento de la enfermedad del Peyronie.

Dentro de los métodos empíricos se emplearon los siguientes:

Observación: es una percepción directa, atenta, racional de los pacientes tratados con propóleo durante el tratamiento para explicar el efecto terapéutico de este producto en la enfermedad del Peyronie.

Se confeccionó una planilla o historia clínica individual (Anexo 1) a cada paciente incluido en la investigación, en la que se plasmaron los datos personales del paciente: nombre, dirección y teléfono, edad, raza o color de piel, la dosis de propóleos utilizada, fecha de inclusión del paciente en la investigación y fecha de terminación de la evaluación.

En el interrogatorio se precisó el tiempo de inicio de la enfermedad o cuándo consideró que la tenía, la dirección de la incurvación (hacia arriba, abajo, derecha, izquierda, múltiples o ninguna), la presencia o no de dolor peneano en la erección.

Esta información se obtenía en la primera consulta, en la anamnesis, y en el examen físico se palpó y midió la placa en tres dimensiones con una cinta métrica. Se indicó ultrasonido peneano, con el que se midió la placa en tres dimensiones. Se entregó un cartón de medidas, similares siempre, al grupo de pacientes para que cada uno de ellos hiciera una plantilla del pene y poder medir el ángulo de curvatura del pene en erección antes de comenzar el tratamiento. La planilla recogió, evolutivamente, durante 6 consultas (1 por mes), la sintomatología clínica basada en modificaciones subjetivas de la curvatura (aumento, disminución, estrechamiento, o variación) después de comenzado el tratamiento. También se registró el número de orden correspondiente del ciclo de propóleos que realizó o estaba realizando en ese momento. (Anexo 2)

Al finalizar el 6to. mes de tratamiento se repitió la toma de medidas de la placa, ultrasonido peneano y ángulo de curvatura de la misma forma que antes de comenzar la evaluación. Siempre se utilizó el mismo tipo de planilla

o historia clínica. Al inicio solamente recogía las características de la placa y no las medidas, las que fueron añadidas posteriormente.

Se utilizó, además, el método estadístico que permitió el procesamiento de los datos, su presentación en tablas y gráficos y la aplicación de diferentes pruebas para determinar e inferir el grado de certeza e incertidumbre en los resultados obtenidos.

Y no podía faltar el método clínico, que no es más que el método científico aplicado al trabajo con los pacientes con Peyronie y tratados con propóleos.

La novedad científica consiste en que no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, que hace siglos está descrita y a través de todo ese tiempo se ha probado una infinidad de tratamientos, pero ninguno ha logrado una curación. No se ha encontrado en la literatura uno asociado a la enfermedad ni estudios previos con el propóleos. Es un estudio único.

Los resultados de esta investigación confirman lo efectivo del empleo del propóleos para mejorar el estado de los pacientes afectados de Peyronie. El aporte de esta investigación consiste en identificar al propóleos para el tratamiento del Peyronie.

Es un campo científico que ha comenzado a explorarse con buenos resultados hasta el momento.

CAPÍTULO 1. MARCO TEORICO CONCEPTUAL

El objetivo del presente capítulo consiste en profundizar en los aspectos de la etiología de la enfermedad del Peyronie y su diagnóstico. Se ha realizado una exhaustiva revisión bibliográfica sobre este tema y sobre el propóleos, producto utilizado para su tratamiento.

1.1. ENFERMEDAD DE PEYRONIE. ASPECTOS TEÓRICOS RELACIONADOS CON SU ETIOLOGÍA.

El problema fundamental en esta enfermedad consiste en el desconocimiento exacto y preciso de su etiología. Existen varias teorías que tratan de explicar la aparición de la enfermedad:

1.1.1. Teoría inmunológica

1.1.2. Teoría infecciosa

1.1.3. Teoría genética

1.1.4. Teoría arterial

1.1.5. Teoría de la reparación tisular alterada

1.1.6. Teoría del factor transformante del crecimiento

1.1.7. Teoría de los mastocitos

1.1.8. Teoría traumática

1.1.1. Teoría inmunológica. Desde hace años se comunicó la implicación de los mecanismos inmunológicos (14) y la relación entre los antígenos de histocompatibilidad HLA del grupo B7 y la enfermedad de Peyronie.

Posteriormente fue puesta en entredicho y actualmente aparece asociada a los antígenos HLA de clase II, aunque existen estudios en uno y otro sentido. (15)

En 1991 se estudiaron 52 pacientes con la enfermedad de Peyronie idiopático y

sin parentesco alguno, sin poder confirmar la controvertida asociación entre la Peyronie y el antígeno de histocompatibilidad HLA-B7. Solo se encontraron diferencias relevantes en los marcadores de los haplotipos HLA-A1, B8, Cw7, DR3, DQw2 cuando se corrigen los valores de permanecer con significación los marcadores del A1 ($p < 0.01$). Solo se concluyó que la posible asociación entre los antígenos descritos y la Peyronie sugeriría algún papel de la autoinmunidad en la patogénesis de esta enfermedad. Tres años después, este mismo grupo continuó sus estudios sobre esos 52 pacientes y se comunicó la no asociación de la Peyronie con los antígenos de histocompatibilidad de clase I, LAB. C, pero sí con los de clase II, con el HLA-DR3 que se encontró en el 33,3% de los pacientes, mientras que solo apareció en el 10 % del grupo control ($P < 0.05$) y el DQw2 que se encontró en el 58,8% de los pacientes y en 31, 2% del grupo control. (16,17)

Al ser estos antígenos los clásicamente relacionados con los trastornos de la autoinmunidad órgano-específico, los hallazgos sugirieron posibles factores autoinmunes en la enfermedad de Peyronie. Esta relación de la enfermedad de Peyronie con los antígenos HLL clase II, fue estudiada también por otros investigadores. Los pacientes en fases tempranas de la enfermedad tenían un mayor depósito de Igm, una marcada infiltración del espacio areolar subalbugíneo por linfocitos T y por macrófagos, un incremento en la expresión molecular de adhesinas en las células endoteliales y un incremento en la expresión antigénica de linfocitos clase II en el infiltrado celular; todo ello indicando una activación en la respuesta inmunocelular. (18) Otros estudios controlados intentan aclarar las hipótesis sugeridas en la literatura acerca de la etiología inmune de la Peyronie.

Ralph también investigó los aspectos inmunológicos y las posibles bases autoinmunes de la enfermedad de Peyronie. Para ello analizó el suero de 100 pacientes afectados de Peyronie en los que evaluó el nivel de anticuerpos anti-pene, mediante inmunofluorescencia indirecta, y el depósito de anticuerpo y la actividad inmunológica. Se tomaron muestras de placas fibrosas de pacientes afectados de la entidad patológica en cuestión, de corto y largo tiempo de padecimiento. En ningún paciente se encontró anticuerpos anti-pene, aunque en el 24% se hallaron anticuerpos antinucleares. Los pacientes en fases tempranas de la enfermedad tenían un mayor depósito de Igm, una marcada infiltración del espacio areolar subalbugíneo por linfocitos T y por macrófagos, un incremento en la expresión molecular de adhesinas en las células endoteliales y un incremento en la expresión antigénica de linfocitos clase II en el infiltrado celular; todo ello indica una respuesta inmunocelular. Ralph realizó una exposición en el 22 Congreso de la Sociedad Internacional de Urología celebrado en Londres en el año 1991, sobre las causas inmunológicas de la enfermedad de Peyronie analizadas en su investigación, y expuso sus hallazgos.

Algunos investigadores evaluaron 66 pacientes con Peyronie y 20 controles de edad similar. En todos los participantes efectuaron tests cutáneos, test de transformación in vitro de los linfocitos, determinación de inmunoglobulinas séricas (Ig) A, G, y M, anti DNA, anticuerpos antinucleares y anticélulas musculares lisas, fracciones C3 y C4 del complemento antiestreptolisinas y título proteína C Reactiva. En un 74,8% de los pacientes se detectó, al menos, un test anormal en comparación con el 10% encontrado en los controles (Chi-cuadrado=27,8 gl.=1, p /-0,0001). En el 48,5% de los pacientes las alteraciones

fueron de la inmunidad celular (tests cutáneos, test de transformación de linfocitos). En el 31,8% la alteración fue de los marcadores de la inmunidad humoral (Ig) y en el 37,9% de los casos las alteraciones fueron en los marcadores de trastornos de la autoinmunidad (autoanticuerpos y activadores del complemento). (19).

Con estos resultados y otros estudios recientes (20) se apoya la hipótesis de la participación del sistema inmune en la patogénesis de La Peyronie, aunque no es posible formular una teoría definitiva con las implicaciones diagnóstico-terapéuticas que de ello se derivarían. Aunque la transmisión familiar sugiere una base genética para la enfermedad de la Peyronie, los datos colectivos no apoyan una asociación fuerte con los antígenos HLA.

Sin embargo, hay que tener en cuenta varias consideraciones antes de llegar a una conclusión definitiva sobre la existencia o no de una base inmunogenética para esta entidad patológica. Dicha enfermedad parece ser multifactorial.

1.1.2. Teoría infecciosa. La asociación entre La Peyronie y antígenos de histocompatibilidad HLA, incluyendo subtipos como HLA-A1, Dr3, DQw2, DQ5 y HLA-B27 ha sido ampliamente revisada. El HLA-B27 presenta reacción cruzada con algunos microorganismos. Ralph y colaboradores estudiaron la posible etiología infecciosa en 51 pacientes con La Peyronie, 15 de los cuales también presentaban Dupuytren. Les tomaron muestras de heces, orina y uretra a los pacientes en los que la biopsia de pene había detectado cambios inflamatorios. Las muestras se cultivaron para *Campilobacter*, *Shigella*,

Salmonella, Yersinia, Clamidia, gonococo, microorganismos que se sabe tienen reacción cruzada con el antígeno HLA-B27.

Evaluaron también anticuerpos antiKlebsiella, anti proteus y Anti E.Coli en el suero de 65 pacientes con enfermedad de Peyronie. Encontraron asociación Peyronie y el HLA-B27. El resto de antígenos del grupo HLA-B7 no mostró asociación, ni individualmente ni como grupo. Los cultivos para todos los organismos entéricos o uretrales fueron negativos y tampoco encontraron elevación de los títulos de anticuerpos antiKlebsiella, Proteus y E. Coli. Por lo tanto, aunque existe asociación entre la enfermedad de Peyronie y la expresión del antígeno HLA-B27, esta no es debida a ninguna reacción cruzada con ninguno de los microorganismos estudiados, por lo que de momento parece que se puede descartar la etiología infecciosa para la enfermedad de Peyronie. Estos resultados también fueron presentados por Ralph en el 22 Congreso de la Sociedad Internacional de Urología, en 1991.

1.1.3. Teoría genética. En una investigación (21) se estudió a 408 pacientes, de los cuales solo 6 tenían historia familiar de Peyronie. La contractura palmar de Dupuytren se encontró, sin embargo, en los antecedentes del 15,4% de los pacientes, siendo esta frecuencia bastante superior a la prevalencia de Dupuytren en la población general, estimada en 2-3%. Existe además evidencia de que la contractura palmar de Dupuytren se puede transmitir de forma autosómica dominante. Otros investigadores (22) estudiaron citogenéticamente células provenientes de la túnica albugínea adyacente a la placa, de la placa, de la dermis y linfocitos de pacientes con Peyronie, comparándolos con muestras provenientes de sujetos control.

Se encontraron anomalías cromosómicas en 9 cultivos celulares de las placas de 7 de los 12 pacientes (58%) afectados de Peyronie. Los cultivos de células de la túnica adyacente, dermis y linfocitos tenían un cariotipo normal, así como los de los sujetos control. Las anomalías encontradas consistieron en 5 alteraciones numéricas y 4 estructurales, incluyendo trisomías, deleciones (45X,-Y), translocaciones recíprocas e inversión de los marcadores.

En dos casos los cultivos mostraron dos anomalías independientes. Estudios sobre formas hereditarias y autosómicas relacionadas con enfermedades de Dupuytren y Peyronie, con inestabilidad cromosómica en la albugínea de pacientes con enfermedad de Peyronie, perfiles genéticos en fibroblastos de la placa (22), denotan la presencia de anomalías cromosómicas aparentemente aleatorias en los cultivos celulares de las placas de Peyronie, lo que pudiera sugerir cierta inestabilidad cariotípica como característica de las células de la placa. No está claro si estos hallazgos son causa o consecuencia de la enfermedad.

1.1.4. Teoría arterial. La incidencia de afección arterial en pacientes con enfermedad de Peyronie es del 30%, mientras que las microangiopatías afectan a los diabéticos en un 2,7 %. La arteriosclerosis prematura o precoz se invocó como factor causal de la vasculitis observada en los estadios iniciales de la enfermedad de Peyronie por Smith. Otros sugieren que el envejecimiento prematuro del tejido conectivo lo hace más susceptible a pequeños traumatismos repetitivos.

Otro grupo de pacientes con fibrosis retroperitoneal secundaria a periaortitis, tienen anticuerpos anticeroide (lípidos encontrados en las placas de ateroma

circulantes), que aparecen solo cuando existe rotura de la media y por tanto exposición del material ateromatoso a la adventicia. Esto puede explicar la asociación entre aterosclerosis, traumatismo e inflamación que ocurre en los estadios iniciales de Peyronie. (23,24)

1.1.5. Teoría de la reparación tisular alterada. Para entender los mecanismos patológicos involucrados en enfermedades como la Peyronie y Dupuytren es necesario primero conocer los mecanismos normales que se accionan en caso de una herida o lesión.

El cuerpo humano, al recibir una agresión, pone en marcha una serie ordenada de eventos, entre los que se incluye el desplazamiento de células especializadas hacia el sitio de la lesión para comenzar el proceso de reparación. Las plaquetas y las células inflamatorias son las primeras en llegar y las encargadas de producir las señales y las acciones claves para atraer células de tejido conectivo e iniciar una nueva vascularización de la zona. Las señales químicas son las llamadas citoquinas, y las células de tejido conectivo son los fibroblastos, encargados de producir y depositar el colágeno necesario para reparar la lesión.

La proteína más abundante del reino animal es el colágeno, calculándose como el 30% de todo el contenido proteico del cuerpo humano. En los tejidos normales el colágeno aporta la estructura, la consistencia, la integridad y la resistencia. Cuando los tejidos son dañados el colágeno es necesario para reparar la estructura y consecuentemente la función. Si el depósito de colágeno en la herida es necesario se produce la fibrosis, la estructura se ve alterada y la función comprometida. Si, por el contrario, el depósito es escaso,

entonces la cicatrización es débil y se puede producir la dehiscencia de la herida. La enfermedad de Peyronie se caracteriza histológicamente por un depósito excesivo de colágeno en la lesión.

Hay estudios realizados (25), en los que se cultivaron células provenientes de placas de Peyronie y de albugínea normal, demostrándose, en primer lugar, que células derivadas de las placas de Peyronie pueden ser cultivadas in vitro. Al comparar éstas con células de albugínea normal se observó que las de Peyronie presentaban alteraciones morfológicas y tenían una excesiva capacidad proliferativa. Al estudiar al microscopio electrónico placas fibróticas de 6 pacientes con Peyronie se encontraron fibrillas de colágeno en el interior de diversas estructuras de los fibroblastos, lo que se interpreta como una consecuencia de la excesiva formación del mismo. También se llegó a la conclusión de que el tipo III es el que está presente en mayor proporción. Sin embargo, la causa de que se produzca este excesivo depósito permanece desconocida, y se atribuye a un desequilibrio en la regulación de la producción de matriz extracelular que conduciría a la fibrosis.

1.1.6. Teoría del factor transformante del crecimiento. El factor transformante del crecimiento B (TGF-B), ha sido implicado en muchas enfermedades con fibrosis tisular de órganos tales como pulmón, riñón, hígado, piel, vasos y tejido nervioso. La relación causal entre elevados niveles de TGF-B y fibrosis tisular ha sido demostrada en varios estudios mediante el uso de anticuerpos neutralizadores de TGF-B, o mediante inhibidores del mismo en órganos y tejidos expuestos a factores inductores de fibrosis y que no desarrollaron lesiones. Por otra parte, el TGF-B es capaz de inducir la síntesis de colágeno en tejido cavernoso humano, así como de inducir su propia

síntesis. Esta propiedad es la que destacan varios investigadores (26-28) como posible factor clave en el proceso de reparación tisular, de forma que una alteración en el mecanismo de autocontrol impediría el cese de producción de colágeno, lo que conduciría a la fibrosis.

Para investigar el papel del TGF-B en la enfermedad de Peyronie, estos grupos estudiaron muestras de la albugínea de 30 pacientes y 6 controles (receptores de prótesis sin Peyronie). Utilizaron tinción de Hart y tricrómica para el estudio histológico y técnicas de Western blotting para la expresión de mRNA-TGF-B. (29) Los resultados histológicos demuestran que en todos los pacientes existen alteraciones que van desde infiltrado inflamatorio crónico hasta completa calcificación y en algunos casos osificación del tejido. Los cambios más relevantes y observados en la mayoría de los pacientes consisten en elastosis focal o difusa con resquebrajamiento y desorganización de los haces de colágeno.

La expresión de TGF-B1 fue evidente en 26 de los 30 pacientes (86%) y TGF-B3 en 5 (17%). Un paciente del grupo control tenía fibrosis de la albugínea y expresó TGF-B1 y TGF-B2. A este paciente se le había revisado quirúrgicamente por 2 veces la prótesis de pene que tenía implantada. Los restantes 5 pacientes del grupo control mostraron patrones histológicos normales de la albugínea y no expresaron ninguna clase de TGF-B. Se puede concluir que el TGF-B1 está relacionado con la enfermedad de Peyronie y que esta constatación puede ser útil, para dotarnos en el futuro de instrumentos de prevención y tratamiento de la enfermedad.

Para profundizar en la hipótesis y evaluar el papel del TGF-B en la inducción de las lesiones similares a las de Peyronie, los mismos autores desarrollaron un modelo animal que se consigue inyectando citomodulina (un heptapéptido sintético con actividad similar al TGF-B) a dosis variables en la túnica albugínea de 24 ratas macho, y suero salino en la albugínea de 6 ratas control. Las lesiones resultantes fueron analizadas a los 3 días, a las 2 y 6 semanas, usando tinciones de Hart para los cambios histológicos y técnicas de Western-blotting para el estudio de la expresión de mRNA TGF-B y de proteínas. Encontraron alteraciones histológicas en 15 de las 18 ratas inyectadas con citomodulina, siendo el hallazgo más frecuente el infiltrado inflamatorio crónico, la elastosis focal y difusa y la desorganización y aglomeración de los haces de colágenos (29).

Estas alteraciones son específicamente evidentes en las muestras analizadas a las 6 semanas. Los resultados de las técnicas de inmunoblot revelaron incremento en la actividad TGF.B1 en las ratas inyectadas con citomodulina, solo después de 2 y 6 semanas. Este modelo animal pone de manifiesto la capacidad de la citomodulina para producir lesiones similares al Peyronie, lo que puede ayudar a aclarar el papel del TGF-B en la patogénesis de la Peyronie. Otros estudios más reciente (30-33) han abordado, de diferentes formas, la presencia o aparición del factor transformante del crecimiento en los paciente afectos de la enfermedad.

A la luz de los hallazgos por microscopio electrónico se manifiestan estos cambios en la forma de condensarse los haces de colágeno, en la escasez y fragmentación de las fibras elásticas, la separación de las fibras nerviosas por

la interposición de aglomeraciones de colágeno y el depósito de colágeno perivascular como parte de la reorganización de la matriz intersticio.

1.1.7. Teoría de los mastocitos. Se investigó la posible relación entre los mastocitos y la fibrosis de la placa de la enfermedad de Peyronie utilizando técnicas de análisis de imagen, marcando los mastocitos mediante tinción de anticuerpos antitryptasa.

El conteo de mastocitos se efectuó en la túnica albugínea, en el tejido areolar subalbugíneo y en el interior de los cuerpos cavernosos adyacentes a la placa. Se tomaron biopsias de 23 pacientes afectados de Peyronie con 2 años de evolución, como mínimo, y sin signos de actividad inflamatoria. El grupo control se constituyó con muestras de tejido proveniente de 5 penectomías totales y 3 parciales, sin lesiones fibrosas. En los casos de Peyronie el número de mastocitos por mm^2 fue significativamente mayor en la túnica albugínea y en el tejido areolar subalbugíneo, pero menor en el tejido eréctil de los cuerpos cavernosos, de comparación con el grupo control. Los mastocitos estaban próximos a los fibroblastos, en los canales vâsculo-nerviosos de la túnica, concentrados alrededor de las placas fibrosas, en el tejido de granulación alrededor de las mismas y entre las placas y los cuerpos cavernosos. (34)

Estos datos sugieren cierto papel de los mastocitos en la patogénesis de la fibrosis de la placa de Peyronie y en la persistencia de la inflamación en el tejido areolar subalbugíneo. La consecuencia de la confirmación de este mecanismo sería la posibilidad de actuar médicamente inhibiendo la activación de los mastocitos para tratar o prevenir el desarrollo de la enfermedad.

1.1.8. Teoría traumática. Cuando se describieron los cambios histopatológicos asociados a la enfermedad de la Peyronie , el autor de estos planteamientos hizo hincapié en el espacio areolar entre la túnica albugínea y el tejido cavernoso, el contenido vascular del mismo y su riqueza en células inflamatorias, observando que a medida que la enfermedad progresaba, el tejido eréctil se adhería más firmemente a la placa. Atribuyó, por lo tanto, a la inflamación perivascular, en este espacio, la causa de la enfermedad. La progresión del proceso llegaba a afectar a la fascia de Buck adyacente a la placa. La presencia de terminales nerviosas en la fascia de Buck explica la existencia de dolor en aproximadamente un tercio de los pacientes y su desaparición a medida que el proceso inflamatorio se resuelve. A medida que la placa madura el tejido eréctil se adhiere a la túnica y el espacio areolar desaparece. En este momento el estudio microscópico revela hialinización del colágeno de la placa y escasas células inflamatorias.

Hay otros autores (35) que piensan que la inflamación es más el efecto que la causa de la enfermedad de Peyronie y, en concordancia con otros, proponen el microtrauma repetido en individuos predispuestos como causa desencadenante del proceso.

La placa de Peyronie se localiza preferentemente en la línea media, justo donde las fibras del septo se entrelazan con las de la capa interna circular. Durante la erección es precisamente esta zona la que impide la acodadura del pene dorsal o ventralmente, actuando como lo hace el tabique de una viga. A mayor presión intracavernosa mayor es la fuerza necesaria para provocar la curvatura del pene. En sujetos jóvenes, si se produce este exceso de fuerza, la elasticidad de los tejidos"acepta"la deformidad e impide la aparición de

lesiones. Con la edad, la elasticidad del colágeno del pene, oxidado por el contacto con radicales

libre, está disminuida, afectando la adaptabilidad de los tejidos.

Se puede argumentar que, mientras que con una elasticidad normal de los tejidos las tensiones sobre los anclajes del septo a la capa interna de la albugínea no producen daño, con una elasticidad disminuida se producen grietas o “delaminaciones” de la túnica. Si el desgarro se produce de forma aguda y es de suficiente cantidad, se rompen pequeños vasos sanguíneos.

Inmediatamente, y como primer paso para la reparación de la herida, se forma un coágulo en el interior de la túnica albugínea. Este episodio agudo, o fractura por fragilidad, a menudo es recordada por el paciente, pero en otras ocasiones el proceso es más insidioso y está más relacionado con las características titulares en sujetos con erecciones menos vigorosas y elasticidad de los tejidos disminuida, lo que llega a producir “delaminaciones” en los sitios donde se concentra tensión y son débiles, por no contar con los anclajes del septo.

En este caso se producen fracturas por fatiga que van progresando hasta que ocurren múltiples desgarros mínimos y finalmente rotura vascular con la formación del coágulo. Para evaluar si el traumatismo sobre el pene parcial o completamente erecto es causa potencial de La Peyronie, otro grupo de investigadores (36) estudió a 207 pacientes con Peyronie, 250 pacientes con disfunción eréctil, pero sin Peyronie, y 275 pacientes urológicos, de edades similares, sin disfunción eréctil ni Peyronie. El estudio se realizó mediante cuestionario donde se preguntaba sobre posibles traumatismos durante el

coito, con el pene en erección o flacidez, y sobre intentos de coito con erecciones parciales.

La tasa de respuestas fue similar en los 3 grupos. La edad del grupo con la enfermedad de Peyronie era ligeramente inferior a los otros 2 grupos. La duración media de la enfermedad de la Peyronie era de 6 y de 10 años para la disfunción eréctil. La frecuencia de traumatismos fue mayor en los grupos de la Peyronie (40%) y disfunción eréctil (31%), comparada con el grupo control (11%). La diferencia no fue estadísticamente significativa sobre los grupos de la Peyronie y el de disfunción eréctil.

El grupo de pacientes con Peyronie tenía menor tasa de intentos de coito con erecciones parciales que los otros dos grupos. Este estudio parece demostrar una relación tanto con la enfermedad de Peyronie como con la disfunción eréctil moderada, cuando se compara con un grupo control. Sin embargo, la baja frecuencia de coitos con erecciones parciales en pacientes con Peyronie implica que la disfunción eréctil moderada no es un factor predisponente para la enfermedad de Peyronie.

El uso de dispositivos de vacío también se ha relacionado con Peyronie, argumentándose una causa traumática, aunque se hace referencia a casos muy concretos de sujetos que llevaban largo tiempo usando los dispositivos. También se ha descrito la aparición de nódulos parecidos a las placas de la Peyronie tras el uso de PGE1 intracavernosa.

2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL.

2.1. Diagnóstico de la Enfermedad de Peyronie.

Muchos de los métodos diagnósticos usados en tiempos pasados han sido gradualmente reemplazados por otros. (37-41) El mejor conocimiento anatomopatológico de los cuerpos cavernosos ha facilitado la aparición y desarrollo de tecnologías más sofisticadas.

Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad de Peyronie se basa en:

- 1) Historia clínica (anamnesis).
- 2) Examen físico (palpación, medición de placa).
- 3) Ultrasonido del pene (medición de placa).
- 4) Exámenes humorales (actividad inmunológica).
- 5) Cavernosografía.
- 6) Resonancia magnética nuclear (RMN).
- 7) Evaluación del reflejo bulbo cavernoso.
- 8) Autofotografía o plantilla peneana.

La indicación de estos exámenes complementarios para el diagnóstico depende fundamentalmente de las posibilidades del urólogo, del centro asistencial donde trabaje, de la experiencia personal y el criterio absoluto de esta indicación, teniendo en cuenta la no invasividad al paciente.

En nuestro criterio personal, se le dio mucho valor a la anamnesis, a la palpación de la placa y su medición por parte del urólogo, a la medición del ángulo de la curvatura (plantilla de pene en erección) y al ultrasonido peneano, que midió la placa ecográficamente. Las restantes serían indicaciones según criterio del urólogo y posibilidades tecnológicas donde se encuentre.

2.2. Tratamiento convencional de la enfermedad de Peyronie. La terapéutica aprobada de esta enfermedad pudiera ser según su etiología, pero esto no es posible porque aún es poco el tiempo para confirmar una simple patogénesis en la enfermedad (teoría de autoinmunidad), por ejemplo. Aun más, aunque esta hipótesis etiológica fuera confirmada, terapias inmunosupresoras por tiempo prolongado pudieran traer riesgos y gastos de todas proporciones en relación a la benigna naturaleza de la afección.

Por otra parte, se conoce que esta enfermedad progresa en intervalos impredecibles, con cambios inflamatorios que regresan dejando signos notables de fibrosis, las cuales pueden transformarse, de fresca inflamación a cambios progresivos. Desde el comienzo hasta nuestros días son innumerables los tratamientos fármaco-físicos utilizados. (42-62)

No se hace referencia a los tratamientos quirúrgicos, pues se considera que estos son dirigidos solamente a la rectificación geométrica del ángulo peneano presente en esta enfermedad y no a la curación de la enfermedad.

A continuación, se hará referencia a los tratamientos fármaco-físico convencional utilizado, aunque ninguno ha tenido características curativas en su efecto:

Vitamina E	Cortisona intralesional	Thiomucasa
Procarbazina	Acidoparaminobenzoico (Potaba)	Colchicina
Nifedipino	Ondas de choque (ESWT)	Hidroxiproline

Sigmasterol	Terapias integradas	Hallopurinol
Orgoteina	Ultrasonido terapéutico	Roentgenterapia
Iontoforesis	Betaminoproponio litotopico	Laserterapia
Terfenamida	Infiltración más iontoforesis	Fexofenamida
Tamoxifeno	Antinflamatoriosno esteroideos (aines)	Verapamilo
Colagenasadostridio	Hormona paratiroidea intralesional Interpheron intralesional	Vinblastina

2.3 PROPÓLEOS.

2.3.1. ¿Qué es el propóleos?

El propóleos es una bien conocida sustancia que los apicultores encuentran en las colmenas de las abejas. Está formada por polímeros balsámicos resinosos que las abejas elaboran a partir de diversas resinas de plantas, los cuales potencializan con las enzimas producidas por sus glándulas salivales y lo enriquecen con los residuos de la digestión láctica de los gránulos de polen.

2.3.2. ¿Dónde se encuentra el propóleos?

En todas las partes de la colmena, en forma de resina oscura, principalmente en los bordes y las piqueras. Su aspecto externo es amorfo-plástico terroso con color variable, de castaño claro a pardo oscuro, y penetrante olor resinoso.

2.3.3. ¿Por qué las abejas fabrican propóleos?

Desde los tiempos remotos en que los enjambres de abejas, vivían en las oscuridades de las cavernas, se creó el instinto de propolizar, como medio de defensa colectivo, contra los cambios nocivos en el entorno ecológico alrededor de la colmena, pasando a ser, conjuntamente con la cera, material de construcción primordial por sus múltiples funciones en la vida de las abejas.

2.3.4. Composición química del propóleos.

La composición química es insuficientemente conocida todavía. Es una resina de color verde oscuro o carmelita con un agradable sabor de flores de álamo, miel, cera y vainilla, pero también puede tener un sabor amargo. Cuando se quema expele un olor de aromáticas resinas de gran valor. Esto fue expuesto por Nikolaev A. B. en la comisión de APIMONDIA (Organización Mundial de Investigaciones sobre la Abeja), de intercambio de tecnología apiaria y equipamiento, celebrada en Bucarest en 1978.

En líneas generales encontraremos en el propóleos:

- Cera: siempre estará íntimamente mezclada en proporciones relativamente altas (20-30%);
- Resinas y bálsamos aromáticos (40-50%);
- Aceites esenciales (5-10%);
- Polen (4-5%);

-Mezclas mecánicas (tierra y cenizas) (10-30%). Esto parece ser agregado por las abejas para darle mayor consistencia al producto.

El análisis químico del propóleo ha arrojado la presencia de 19 sustancias simples (microelementos), primordialmente en forma de radicales libres o asociados a formas proteicas. Estos son:

Aluminio	Cobre	Litio	Potasio	Hierro
Cobalto	Bario	Cromo	Manganeso	Níquel
Silicio	Lodo	Bismuto	Estroncio	Zinc
Magnesio	Vanadio	Plata	Calcio	

De estos microelementos se encuentran, en la mayoría de los casos, solo trazas, principalmente entre las mezclas mecánicas y los gránulos.

La cera y las mezclas mecánicas presentes en el propóleo no tienen actividad terapéutica probada y constituyen, en una muestra de propóleo, normalmente alrededor del 50%; el resto corresponderá a la parte biológicamente activa, fracción que se relaciona con los polifenoles de ácidos aromáticos que constituyen los 2/3 de esta cantidad. El resto son las sustancias que se presentan como compuestos isoprenoles. (63-66).

2.3.5. Propiedades terapéuticas.

Es altamente significativo que las variadas propiedades terapéuticas del propóleo han sido verificadas por prestigiosos colectivos científicos en diversas partes del mundo (67-75), coincidiendo casi siempre las respuestas obtenidas por todos, independientemente del sitio geográfico de procedencia de los productos estudiados.

Este factor, unido al análisis de su composición química que permite multiplicar combinaciones y sinergismos, justifica la versatilidad de las patologías en las que los medicamentos elaborados a base de propóleos han sido aplicados con pleno éxito, haciendo que el escepticismo que casi todo profesional de la medicina siente cuando se enfrenta al listado de sus cualidades se convierta en franco entusiasmo.

¿Cuáles son sus propiedades terapéuticas?

Antibacterianas (bactericidas y bacteriostáticas)	Antiinflamatorias	Anestésicas
Estimulantes de la inmunogenénesis	Antiparasitarias	Antimicóticas
Fotoinhibidoras	Anticolesterolémicas	Analgésicas
Hipotensoras	Antioxidantes	Antialérgicas
Epitelizantes	Antituberculosa	Antitóxica
Citostáticas	Desodorantes	Antivirales
Termoestabilizadoras (antipiréticas).		

Justifica plenamente la amplia gama de patologías que pueden obtener respuestas con la aplicación del propóleos, si se recuerda su gran actividad biológica dada por la acción de los compuestos identificados en él. Mención aparte merecen en este estudio los microelementos presentes en el propóleos, que por sí mismos podrían justificar toda una serie de respuestas clínicas. Se ha confirmado clínica y experimentalmente que los microelementos, al participar en los procesos metabólicos fermentativos y vitamínicos, contribuyen

a la curación de anemias, previenen la aterosclerosis e incrementan las capacidades inmunológicas, teniendo propiedades de mejoramiento gerontológico.

Gran importancia tiene el hecho de que el propóleo es transportado indistintamente por la sangre y por la linfa a todos los órganos, donde es metabolizado. Su sede de acción se considera que son los núcleos hipotalámicos de autorreglaje cibernético, su acción es la de biorreglaje, estabilizador, eurítmico, homeostático, homeotáxico, rehaciendo la capacidad de defensa, funcionamiento y adaptación del organismo, así como los modelos morfofuncionales normales. Esta sería la explicación de algunas respuestas aparentemente contradictorias que presenta su aplicación.

Según estudios realizados (76), sus amplias propiedades en esta rama eran antibióticas, sin producir disbacteriosis. Estas propiedades están dadas por su condición de ser elaborado por animales superiores a partir de productos creados por las plantas para su defensa, siendo más asimilable que los antibióticos.

Su mecanismo de acción positiva no está dado tan solo por sus propiedades antibacterianas, sino que depende de la reacción inmunológica del organismo. Si a este concepto se une su probada cualidad inmunoestabilizadora, se valoraría aún más el propóleo, ya que todos los antibióticos hasta ahora utilizados disminuyen, en mayor o menor grado, la reacción inmunológica; por lo tanto tenemos en un mismo producto ambas funciones complementándose.

Las propiedades como estimulante de la inmunogénesis fue demostrada en investigaciones realizadas (77) que, asociando propóleo con un antígeno,

logró la formación de anticuerpos, fagocitosis, actividad complementaria del suero sanguíneo y aumento del contenido de gammaglobulinas, así como la proliferación de las células de la serie plasmocítica en los ganglios linfáticos.

2.3.6. Aspectos bioquímicos del propóleo.

Científicos estudiosos del propóleo (78) reportaron que la administración diaria de 20mg/100 de extracto estándar de propóleo (SPE) a pollos, por quince días, aumenta en el plasma el contenido total de proteínas y gammaglobulinas y cambia la concentración sanguínea de colesterol, transaminasa (Alat y Asat), proteínas totales y aminoácidos.

Ello sugiere que también el propóleo tiene un efecto anabólico y estimulante del sistema inmunológico. En otro estudio se reportó que los pollos alimentados con extracto de propóleo mostraron un significativo incremento en el suero de las proteínas totales y una ligera reducción en el nivel de glicógeno de los órganos linfáticos.

También fue encontrado por estos investigadores que la administración diaria de extracto de propóleo a los pollos causó un marcado aumento de la fracción proteica de la miofibrilla de la proteína total muscular cuando lo compararon con el control correspondiente. Otro grupo (79) investigó en vivo la actividad contra herpes simple virus tipo 1 de la 3 metil-rot-2 coyl. aislado de los frutos del álamo.

La demorada hipersensibilidad del test cutáneo, mostró específica estimulación después de 72 horas usando propóleo como antígeno de sensibilidad. El

efecto de algunos productos de la abeja en la respuesta inmune de los pollos infectados con virus NDV fue estudiado por un grupo de investigadores.

Sustancias bioquímicas contenidas en el propóleo son: pinocambрина, ácido acético, ácido cafeico, ácido benzoico, luteolina, quercitina, ácido fenólico, ácido ninamilo, ácido caumàrico, flavonoides, arginina, apigenina.

2.3.7. Propóleos cubano. Antecedentes.

Cuba carecía de conocimientos del empleo del propóleo porque no ha sido objeto de las costumbres y tradiciones de nuestro pueblo. Un investigador cubano (80,81) publica en 1989 una recopilación de investigaciones efectuadas hasta ese momento en el mundo sobre este tema.

A principios de los años 80 el Dr. José A. Fraga introduce en nuestro país la experiencia europea y elabora el primer producto cubano de propóleos: propolina, solución alcohólica que a pesar de haber sido creada para uso veterinario comenzó a ser estudiada por numerosos facultativos en su aplicación humana, ya que no difería básicamente de los medicamentos preparados en otras partes del orbe con estos fines.

En la Facultad de Biología de la Universidad de la Habana se procede a la verificación de las propiedades antimicrobianas del propóleo cubano por la Licenciada Nidia Rojas, línea posteriormente continuada por otros profesores de nuestro máximo centro docente, completándose con estudios toxicológicos y genotóxicos. Esto sirvió de partida para que varios colectivos científicos del país desarrollaran estudios sistemáticos de las posibles aplicaciones del propóleo.

El 25 de marzo de 1988 se celebró en Varadero, Matanzas, Cuba, el Primer Simposio sobre los efectos del Propóleos en la Salud Humana y Animal, con la participación de más de 300 investigadores y la presentación de 74 trabajos de las aplicaciones del propóleos.

Se utiliza este producto natural en el tratamiento de la enfermedad del Peyronie, como se explicará en los próximos capítulos.

En este capítulo se ofrece una descripción de cada una de las teorías relacionadas con el surgimiento de la enfermedad del Peyronie. Se profundiza en los aspectos etiológicos de la enfermedad que pretenden explicar su aparición. Uno de los problemas necesarios, toda vez que esta enfermedad aparece, es su diagnóstico adecuado y su tratamiento. Se exponen los criterios del autor para el diagnóstico del Peyronie. Es necesario destacar que la revisión de la literatura lleva a reconocer la no existencia de un tratamiento curativo. Se exponen las propiedades del propóleos, con el que se ha obtenido resultados alentadores en la mejoría o disminución de la curvatura peneana producida por la enfermedad de Peyronie. En el próximo capítulo se ampliará sobre este aspecto.

CAPITULO 2. PROPÓLEOS Y ENFERMEDAD DE PEYRONIE.

2.1 Consideraciones generales de los diferentes estudios.

En este capítulo se comienza a explicar la esencia de las investigaciones que se realizaron desde 1992 hasta el 2006 en el Hospital "Gral. Freyre de Andrade". Se han realizado cuatro etapas o subtemas y sus resultados fueron ya publicados. La investigación se centra en el estudio del propóleos como tratamiento para la enfermedad de Peyronie. Cada etapa fue dando lugar a la creación de la siguiente, ya que es un tema novedoso, completamente desconocido, lo cual realza aún más la importancia de los resultados encontrados.

Después de ofrecer una información etiológica básica de la enfermedad del Peyronie y la descripción de las propiedades del propóleos, se realizó un análisis lineal sobre la acción medicamentosa de este producto en el tratamiento de esta enfermedad. Posteriormente, se profundizó en este tema, pero con un estudio a doble ciega. Los resultados obtenidos en estas investigaciones conllevaron a una siguiente etapa con el objetivo de establecer la dosificación más conveniente. Por último, se comparó el tratamiento monoterapia con propóleos con otras modalidades terapéuticas.

En estos estudios, los criterios de selección fueron: pacientes con edades entre 20 y 70 años, residentes en provincias occidentales (Ciudad Habana, Pinar del Río y Matanzas) que se comprometieran a asistir todas las veces que fueran necesarias para el desarrollo de la investigación. A ellos se les informaba de la investigación, de su participación voluntaria, de su derecho a abandonar el estudio cuando lo entendieran o no pudieran asistir a las

consultas, de las pruebas y tratamiento a que serían sometidos, así como a la privacidad de sus datos personales. De tal forma, se elaboró el consentimiento informado (Anexo 10) y se firmó por todos los pacientes de la investigación en conjunto con el investigador.

Criterios de inclusión: Pacientes con incurvación referida del pene en erección y que al examen físico se palpara una placa fibrosa evidente en uno o ambos cuerpos cavernosos, con lo que se pudiera diagnosticar una enfermedad de Peyronie y que tres meses anteriores a la consulta no tuvieran tratamiento alguno para esta enfermedad.

Criterios de exclusión: Haber recibido alguna terapéutica para la enfermedad tres meses antes a la consulta inicial; que el paciente plantee dificultades para asistir a todas las citas que sean necesarias para el desarrollo de la investigación.

Criterios de interrupción: Aparición de algún criterio de exclusión, abandono de las consultas y del estudio.

Criterios de fracaso: Síntomas y signos de progresión de la enfermedad.

Criterios de mejoría: Reducción de la placa fibrosa, clínica y ecográficamente.

Criterios de estabilidad: Ni mejoría, ni empeoramiento clínico ni ultrasonográfico.

Criterios de progresión: Aumento de tamaño de la placa y de la curvatura peneana.

VARIABLES PRINCIPALES ESTUDIADAS EN LOS TRABAJOS: ángulo de curvatura, detección y medición física y ecográfica de la placa. Fue importante la medición física y ecográfica de la placa en las tres dimensiones: largo, ancho y altura.

El análisis estadístico se realizó individualmente en cada estudio. Se utilizaron diferentes tests de acuerdo al protocolo de investigación correspondiente.

El tratamiento utilizado siempre fue propóleos procesado según la patente Cubana 21875 de la Academia de Ciencias de Cuba, en forma de polvos concentrados a los 2,5% contenidos en cápsulas de 150-300 mgs.

Los resultados de estas investigaciones han sido ya publicados, aunque se continúa profundizando en este tema en otros estudios cuyos resultados aún no se han publicado.

2.1. PROPÓLEOS Y ENFERMEDAD DE PEYRONIE. Primera publicación.

La enfermedad de Peyronie, descrita por primera vez en 1742, es la induración plástica del pene y es un reconocido problema que afecta a los hombres de la mediana edad. (1) Los pacientes sufren incurvación del pene durante la erección, dolor y pobre consistencia en la zona de incurvación (1,2). La deformidad del pene puede ser severa e impedir una satisfactoria penetración vaginal. Al examen físico del órgano se aprecia un área densa fibrosa de variable tamaño localizada en la albugínea de los cuerpos cavernosos, generalmente cerca de la línea media del eje peniano y a veces hay varias placas.

En casos severos, estas induraciones están calcificadas, lo que se confirma en ocasiones radiográficamente. Las causas de la enfermedad de Peyronie fueron descritas en el capítulo 1, aunque permanecen sin determinación exacta. (3). La densa placa presenta hallazgos microscópicos de severa vasculitis y a posteriori, acumulación de tejido fibroso (4).

No existe un tratamiento satisfactorio para la enfermedad. Se han utilizado diversos tratamientos medicamentosos y quirúrgicos que han tenido pobres resultados (5-21).

Durante un tratamiento de giardiasis con propóleos (22-24) a un paciente que, además de esta afección, tenía la enfermedad de Peyronie, éste refirió mejoría espontánea de la curvatura a medida que se repetían los ciclos de tratamiento con este producto. A partir de ese momento se les administró a varios pacientes con esta entidad patológica específicamente, refiriendo todos ellos la misma mejoría, por lo que se decidió hacer un estudio lineal más amplio para constatar la efectividad del propóleos en el tratamiento del Peyronie. Por tal razón, se realizó la primera investigación cuyo objetivo fundamental fue caracterizar el efecto del propóleos en pacientes con enfermedad de Peyronie.

Este primer estudio se realizó en el servicio de urología del Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Gral. Freyre de Andrade" durante los meses de noviembre 1992 a junio 1993. Por su objetivo, fue una investigación descriptiva y prospectiva (en aquel momento). Al calcular el número de muestras necesarias para realizar el estudio se tuvieron en cuenta tres requisitos o parámetros fundamentales:

- a) El nivel de sensibilidad en la composición, es decir, la magnitud que se pretende detectar en este estudio donde p_1 es la probabilidad de curación esperada con otros tratamientos y p_2 la probabilidad que esperamos de curación con el tratamiento utilizado (propóleos).
- b) La variabilidad de la media utilizada.
- c) El nivel de protección a los errores de Tipo I (alfa) y Tipo II (beta). En este caso se fijó $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,20$.

Así, el número de pacientes que se precisó para el estudio fue entre 10 -15, después de haberse considerado los excluidos de la investigación por errores en la toma de datos o por no acudir evolutivamente a la consulta.

Para el análisis estadístico, se utilizó el test de hipótesis para proporciones. El procedimiento utilizado para recoger la información fue mediante la confección de una planilla, identificándose todos los aspectos necesarios sobre el problema de estudio y personales, la cual fue adjuntada como parte de la historia clínica de cada paciente (Anexo 1). Previa revisión de la recolección de información obtenida en la evaluación de cada individuo estudiado, se procede a la clasificación y procesamiento de los datos.

Las variables estudiadas fueron edad, asistencia a consulta externa mensual, incurvación del órgano, presencia o no de dolor durante la erección, detección y medición (cms.) de la placa fibrosa al examen físico y ecográfico, así como características radiológicas. La radiografía y ecografía de pene se les indicó al inicio, en el tercer mes y al final del tratamiento, siendo las principales variables: incurvación del órgano, detección y medición de la placa fibrosa física y ecográficamente.

Operacionalización de las variables:

Variable	Categorías	Operacionalización
Edad	41-50) (51-60 (61-70) (71-80)	según edad cumplida
Asistencia a consulta externa durante terapéutica	1er, 2do, 3er, 4to, 5to, 6to mes.	según asistencia global mensual
Dirección incurvación	izquierda-arriba-abajo, no	según apreciación del paciente
Dolor	Con dolor – sin dolor	según referencia del paciente
Detección de la placa a la palpación	detectada-no detectada	según examen físico del investigador pretratamiento y al final
Radiografía del pene	calcificada – no calcificada aumento radiopacidad	según apreciación del investigador y el radiólogo pretratamiento, 3er mes y al final.
Evolución del grado curvatura	Mejorado, ligera mejoría, igual, peor	según apreciación del paciente 3er, 4to, 5to y 6to mes
Ecografía peneana	detectada-no detectada medición promedio 0-3-6to mes diferencia medición promedio	Según medición ultrasonidista pretratamiento, 3er mes y al final.

La muestra inicial estuvo constituida por 25 sujetos de los cuales 13 finalizaron el estudio 6 meses después. Todos estos pacientes fueron controlados mensualmente durante el periodo que abarcó el estudio y se les efectuó un interrogatorio y examen físico en cada visita mensual.

En el tratamiento aplicado se utilizó propóleos procesado según la patente cubana No.21875 de la Academia de Ciencias de Cuba, en forma de polvos, concentrados al 2,5 %, contenidos en cápsulas de 150-300 mgs. (Anexo 3).

El modo de administración fue de 300 mgs diarios por vía oral, en ayunas.

Para la evaluación final de los resultados, se estableció una clasificación cualitativa y cuantitativa a partir de la propia opinión de los sujetos y de la medición ecográfica de la placa. Los criterios a cumplir fueron los siguientes:

Buena: Mejoría clínica de la incurvación y reducción de la placa ecográficamente.

Regular: Ligera mejoría clínica de la incurvación y reducción de la placa ecográficamente.

Mala: No mejoría en la incurvación ni reducción de la placa.

Tabla 1. Enfermedad de Peyronie. Asistencia a consulta durante el tiempo de tratamiento. Hospital “Gral. Freyre de Andrade”

Asistencia a consulta	Pre tratamiento	1er mes	2do mes	3er mes	4to mes	5to mes	6to mes
Asistieron	25	22	15	13	13	13	13
No asistieron	-	3	7	2	-	-	-
Total	25	25	22	15	13	13	13

Fuente: Historias clínicas

Tabla 2. Dirección de la curvatura.

Dirección de incurvación.	Pacientes al inicio del tratamiento	%	Pacientes final del tratamiento.	%

Izquierda	9	36	3	13,1
Arriba	13	52	6	46,1
Abajo	3	12	2	15,4
Sin incurvación	-	0	2	15,4
Total	25	100	13	100

Fuente: Historias clínicas

Tabla 3. Dolor referido en la erección del pene.

Dolor en la erección	Inicio del tratamiento	%	Final del tratamiento.	%
Dolor	4	16	2	15,4
Sin dolor	21	84	11	84,6
Total	25	100	13	100

Fuente: Historias clínicas

Tabla 4. Detección clínica de la placa fibrosa.

Detección clínica de placa fibrosa	Pacientes pre tratamiento	%	Pacientes en 3er mes tratamiento	%	Pacientes post tratamiento	%
Se constata	13	100	12	92,3	10	76,9
No se constata	-	-	1	7,7	3	23,1
Total	13	100	13	100	13	100

Fuente: Historias clínicas

Tabla 5. Evolución del grado de Incurvación peneana.

Evolución grado incurvación peneana	Pacientes en tercer mes tratamiento	%	Pacientes post 6to mes de tratamiento	%
Mejorado	1	7,7.	10	76,9
Ligera mejoría	6	46,15	2	15,4
Igual	6	46,15	1	7,7
Peor	-	0	-	
Total	13	100	13	100

Fuente: Historias clínicas

Tabla 6. Radiografías del pene como medio diagnóstico.

Carácter radiológico de placa fibrosa	Pacientes en el 3er mes de tratamiento.	%	Pacientes post 6to mes de tratamiento	%
Calcificada	3	23,1	1	7,7
No calcificada	9		2	15.4
Aumento radiopacidad	1	7,7	-	-
Negativo			8	61,5
No útil			2	15,3
Total	13	100	13	100

Fuente: Historias clínicas

Tabla 7. Ecografía peneana como medio diagnóstico.

Vista US de la placa fibrosa	Pacientes pre tratamiento.	%	Pacientes en 3er mes tratamiento	%	Pacientes post sexto mes de tratamiento	%
Detectada	13	100	13	100	11	84
No detectada	-	-	-	-	2	15,4
Total	13	100	13	100	13	100
Medición promedio	1,77	cms.	1,5	cms.	1,13	cms.

Fuente: Historias clínicas

Diferencia de medición promedio de la placa: 0,64 cms.

Este trabajo preliminar se fundamenta en los resultados de la comparación en algunos aspectos entre el grupo global de estudio que inició su evaluación y el grupo que finalmente cumplimentó el tratamiento durante todo el tiempo previsto. Otro elemento que se analizó en el grupo final fueron variables medibles antes del inicio y al finalizar del tratamiento.

En cuanto a las edades, predominaron los pacientes entre 51-60 años. Con relación a la asistencia a consulta durante el tiempo de tratamiento, comenzaron 25 pacientes a atenderse y a partir del 3er. mes solo continuaron hasta el final 13. Algunos de los inasistentes refirieron mejoría en las consultas que realizaron, otros se mantuvieron igual y algunos ni siquiera volvieron a recibir el tratamiento después de sus estudios preliminares. La dirección de la incurvación del pene que predominó fue hacia arriba en el grupo global inicial y aunque para el objetivo de estudio esto no es significativo, debe señalarse que, en el grupo que completó su tratamiento,

dos pacientes con incurvación hacia arriba refirieron su desaparición al finalizar la terapéutica de seis meses. Antes de comenzado el tratamiento, en el grupo global no refirieron dolor 21 pacientes (84%), y después de finalizado el tratamiento 11 pacientes no lo refirieron (84,6%), por lo que cabe señalar que el dolor no fue un síntoma permanente corroborado estadísticamente en este grupo de pacientes con esta enfermedad.

En cuanto a la placa fibrosa, se analizaron los resultados del grupo que concluyó el tratamiento, y al inicio se constató la placa fibrosa al examen físico en los 13 pacientes; sin embargo, al final en tres pacientes no se detectó. Fue notable en general una ligera modificación de consistencia y delimitación de las placas a la palpación.

En cuanto a la evolución del grado de incurvación peneana referida por los pacientes subjetivamente, al 3er. mes hubo uno mejorado, seis con ligera mejoría y otros seis se mantenían igual. Al finalizar el tratamiento diez pacientes mejorados, dos ligeramente mejorados y uno igual (este último había mejorado al tercer mes y se mantuvo igual al final, en relación a lo referido en el tercer mes), lo cual conlleva una significación estadística alfa: 0,05 (95% de confiabilidad). Esta significación estadística se refiere a que, con un 95% de probabilidad, puede asegurarse que a los seis meses de tratamiento con propóleos en esta enfermedad casi un 70% de los pacientes tratados tendrían mejoría en el grado de incurvación peneana.

Este dato fue significativo, pues desde los años de residentes hasta antes de aplicar este producto, nunca se había escuchado a paciente alguno referir

mejoría de la incurvación con los diferentes tratamientos prescritos. Este hecho sirvió de estímulo para la continuación de esta investigación.

La mejoría referida por el paciente en cuanto al grado de curvatura del pene refleja la desaparición de la placa, ablandamiento o descalcificación, que constituye el éxito esperado con el tratamiento impuesto.

La radiografía del pene como medio diagnóstico en los pacientes con la enfermedad de Peyronie, no resultó importante en la valoración de la utilidad del tratamiento, pues al 3er. mes había calcificadas tres y una con aumento de la radiodensidad y al final del tratamiento solo una calcificada, ninguna con aumento de la radiodensidad, dos no útiles y ocho negativas.

Si la placa fibrosa no tiene la radiopacidad necesaria para ser detectada por los rayos X, no aparece en la película radiográfica y, aunque sea negativo, esta negatividad no permite precisar su mejoría. Por tanto quedó demostrado que resulta un medio diagnóstico impreciso para la detección y/o evolución de la placa fibrosa durante el tratamiento. La ecografía peneana como medio diagnóstico fue de gran utilidad, pues permitió la medición de la placa fibrosa, su estabilidad, su crecimiento o reducción, observándose al comenzar el tratamiento una medición promedio de 1,77 cms., al tercer mes 1,50 cms y al finalizar éste 1,13 cms. lo que hace una diferencia de 0,64cms., para una significación estadística de $\alpha=0,05$ (95% de confiabilidad).

Con esta terapéutica se obtuvo una reducción de la placa fibrosa superior a medio centímetro (0,64) con una probabilidad de ocurrencia de 0,43. Esto significa que 43% de los casos que se traten con propóleos tienen casi un 50% de probabilidad de que la placa fibrosa se le reduzca en más de $\frac{1}{2}$ cm.

No se halló descrito en la literatura nacional o internacional revisada ningún tratamiento farmacológico, utilizado hasta el presente, con reducción definida en medidas de la placa, excepto los tratamientos quirúrgicos, en los que se actúa sobre las placas fibrosas realizando diferentes maniobras.

En general, de los trece pacientes que completaron el estudio, nueve tuvieron una buena evolución (69,23%), en cuatro la evolución fue regular (30,76%), y mala no hubo en ninguno en el grupo estudiado. Ni clínica ni ecográficamente hubo ningún caso cuya evolución empeorara.

Después de realizada esta investigación se puede arribar a las siguientes conclusiones:

- 1) Los pacientes con enfermedad de Peyronie a quienes se aplicó el tratamiento con propóleos mejoraron la incurvación del pene al finalizar el tiempo planificado.
- 2) La incurvación del pene mejoró en el 75% de los pacientes. No empeoró en ningún paciente.
- 3) Predominó la curvatura hacia arriba.
- 4) El ultrasonido del pene durante el tratamiento con propóleos fue muy útil en el diagnóstico y evolución progresiva de la enfermedad de Peyronie, ya que permitió medir, evaluar y precisar la reducción de la placa fibrosa correlacionada con la clínica.

Los resultados obtenidos incentivaron la continuación de esta investigación.

Se procedió a realizar un nuevo estudio, que se expondrá en el próximo capítulo.

CAPÍTULO 3. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL USO DEL PROPÓLEOS EN LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE. Segunda publicación.

Después de la primera experiencia científica con relación a este aspecto clínico y terapéutico ya descrito (1-4), se decidió hacer una segunda investigación, en este caso, un estudio a doble ciega para determinar el efecto clínico del propóleos en pacientes con la enfermedad de Peyronie.

Este estudio permitió evaluar los resultados obtenidos de una forma más fiable y tener un margen mucho mayor de evidencia, evitando la subjetividad en cuanto a la acción terapéutica del medicamento, teniendo en cuenta que existían hasta este momento diversos tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y físicos. (5-34).

Este trabajo fue realizado durante los meses de noviembre de 1993 a octubre de 1994, aunque se finalizó en el 1995. Por su objetivo es una investigación descriptiva y prospectiva. Al calcular el número de muestras necesarias para realizarlo se tuvo en cuenta tres requisitos fundamentales:

- 1- El nivel de sensibilidad de la comparación con el tratamiento utilizado (propóleos).
- 2- La variabilidad de la medida utilizada.
- 3- El nivel de protección a los errores de tipo I (alfa) y tipo II (beta). En este caso se fijó: Alfa = 0,05 y Beta = 0,20.

Para el análisis estadístico se utilizó el test de hipótesis para proporciones.

Las variables estudiadas fueron: edad, incurvación del órgano, presencia o no de dolor durante la erección, detección y medición (cms) de la placa fibrosa al

examen físico y ecográfico. Las variables principales fueron la incurvación del pene, la presencia de dolor y la detección y medición de la placa fibrosa.

Operacionalización de las variables:

Variable	Categorías	Operacionalización
Edad	(31-40) (41-50) (51-60) (61-70)	según edad cumplida
Dirección incurvación	izquierda-arriba-abajo, no	según apreciación del paciente
Dolor	Con dolor – sin dolor	según referencia del paciente
Detección placa a la palpación	detectada-no detectada	según examen físico del investigador al inicio y al final del tratamiento.
Evolución del grado curvatura	Mejorado, ligera mejoría, igual, peor	según apreciación del paciente 3er, 4to, 5to y 6to mes
Ecografía peneana	detectada-no detectada medición promedio 0-3-6 diferencia medición promedio	según medición ultrasonográfica al inicio y final del tratamiento

El examen y la medición de la placa física y ecográficamente se realizaron al inicio y al final del tratamiento.

La muestra estuvo constituida por dos grupos de pacientes, A y B, en número de 17 en cada grupo. El Grupo A = fue de Estudio y el Grupo B = de Control (placebo). Al grupo A se le administró propóleos y al B un placebo constituido por talco y Carbonato de Magnesio. Solamente se conocieron al finalizar la evolución de los casos, los pacientes que conformaban el grupo de control, pues durante este periodo de tratamiento fue completamente a ciegas el conocimiento del grupo de estudio.

En el tratamiento aplicado al Grupo A se utilizó propóleos, procesado según la patente cubana No. 21875 de la Academia de Ciencias de Cuba, en forma de polvos concentrados: 100 mgs. PAA (principio activo acuoso) 200 mgs. PAA (principio activo alcohólico) exc. csp 500 mgs, contenidos en cápsulas de 150-300 mgs de propóleos (dosis total 900 mgs.) diariamente.

Este control fue realizado exclusivamente por la técnica farmacéutica del grupo de trabajo. Para la evaluación final de los resultados se estableció una clasificación cualitativa y cuantitativa a partir de la propia opinión de los sujetos y de la medición ecográfica de la placa. Los criterios a cumplir para la evaluación fueron los siguientes:

Buena: Mejoría clínica de la incurvación y reducción de la placa ecográficamente.

Regular: Ligera mejoría de la incurvación y reducción de la placa ecográficamente.

Mala: Ninguna mejoría de la incurvación peneana ni reducción de la placa ecográficamente.

Tabla 1. Grupo de edades y dolor.

	Grupo A		Grupo B		Total	
Edades	Dolor	Niega dolor	Dolor	Niega dolor	Sí	No

31-40	1	0	1	1	2	1
41-50	1	4	3	7	4	4
51-60	3	4	2	7	5	11
61-70	0	4	0	3	0	7
Total	5	12	6	11	11	23

Fuente: Historias clínicas

Tabla 2. Incurvación peneana.

Dirección de la incurvación	Grupo A	Grupo B	No. Total	%
Derecha	2	4	6	17,2
Izquierda	7	6	13	37,1
Arriba	7	5	12	34,3
Abajo	1	0	1	2,8
No incurvado	1	2	3	8,6

Fuente: Historias clínicas

Tabla 3. Detección de la placa fibrosa.

Detección clínica de placa	Grupo A		Grupo B	
	Pre tratamiento	Post tratamiento	Pre tratamiento	Post tratamiento
Se constata a la palpación	15	11	17	13
No se constata a la palpación	2	6	0	4
Total	17	17	17	17

Fuente: Historias clínicas

Tabla 4. Evolución del grado de la incurvación peneana.

Evolución	Grupo A (Estudio)		Grupo B (Control)	
		%		%

Mejorado	8	47,05	1	7,69
Ligera mejoría	3	17,65	2	15,39
Igual	6	35,3	10	76,92
Peor	0	0	0	0
Total	17	100	13*	100

Fuente: Historias clínicas

Alfa: menor 0,05

* El resto dejó de asistir a la última consulta evaluativa final

Tabla 5. Medida ecográfica de la placa fibrosa

Evolución	Grupo A				Grupo B			
	Pre tratamiento		Post tratamiento		Pre tratamiento		Post tratamiento	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Detectada	14	82,5	11	64,7	16	94,1	11	64,7
No detectada	3	17,5	6	35,3	1	5,9	6	35,3
Total	17	100	17	100	17	100	17	100
Medición placa promedio	2, 91 cms.		1, 44 cms.		0, 85 cms.		0,56 cms.	

Fuente: Historias clínicas

Reducción promedio de la placa en el grupo estudio(A): 1,47 cms.

Reducción promedio de la placa en el grupo control (B): 0,33 cms.

4 pacientes no asistieron a la última consulta. Alfa :menor 0,05

En este estudio los resultados han estado fundamentados en la comparación de variables de los dos grupos de estudio (control y placebo) antes de iniciar el tratamiento y al finalizar éste. En ambos grupos predominaron los pacientes entre 41-70 años y en estos más del 50% no se consultaron por dolor (65,7%), lo cual reafirma, como se explica en el capítulo anterior, que el dolor en estos pacientes no fue su síntoma fundamental ni su motivo de consulta.

La dirección de la incurvación del pene, aunque no es un dato relevante para el objetivo del estudio, se recogió en el interrogatorio arrojando los siguientes datos: predominio hacia la izquierda y arriba en ambos grupos. La incurvación hacia abajo constituye la probabilidad de aparecer con menos frecuencia.

La detección clínica de la placa se obtuvo en 15 pacientes en el grupo A y en los 17 del grupo B. Sin embargo, al finalizar el tratamiento, no se detectó en seis pacientes del grupo A. A cuatro pacientes del grupo B no se les pudo confirmar su detección o no, por no asistir a consulta para concluir la evaluación. En el resto se constató la placa fibrosa a la palpación.

El análisis de estos resultados se realizó conjuntamente con los datos de la ecografía para dar una explicación de estos hallazgos de manera integral.

En la evaluación clínica del grado de incurvación peneana predominaron los mejorados en el grupo A (47,5%) y los que tuvieron ligera mejoría, que al unirse ambos grupos hacen un total de 11 pacientes (65,07%). Los del grupo A que se mantuvieron igual, fue porque se consideró así, pues su mejoría fue inicialmente el primero y segundo mes y se mantuvo igual el resto del tiempo del tratamiento, según se confirma en la evolución realizada.

Comparativamente, los mejorados y ligeramente mejorados del grupo B fueron tres (23,08 %). Hubo cuatro pacientes que no se clasificaron pues dejaron de asistir a la última consulta, por lo que inferimos que su evolución no fue satisfactoria.

En el análisis global de la tabla IV creemos que en general en todos los del grupo de propóleos (estudio) hubo resultados favorables en mayor grado.

Al analizar los datos de la ecografía realizada para la medición de la placa fibrosa, se observa que en el Grupo A se detectó al inicio en 14 pacientes y no se detectó en tres. Sin embargo, al final del tratamiento no se detectó la placa en 6 pacientes, lo que indica que se añadieron tres a las no detectadas después del tratamiento con propóleos.

En el grupo B se detectaron al inicio placas en dieciséis pacientes y solamente en uno no fue constatada. Sin embargo, en el post tratamiento no se constataron en seis pacientes. En este grupo se incluyeron los 4 pacientes que no asistieron a la última consulta, lo cual alteró la cifra final total.

Es de destacar que la placa, cuando se mide sus dimensiones ecográficamente, se reporta que siempre son menores que en la medición clínica, pues para detectarla debe tener su núcleo central calcificado y el resto periférico. Es la reacción tisular fibrosa periplaca la que se palpa clínicamente.

Cuando se ha palpado y no comprobado ecográficamente se supone que el centro de la placa no ha tenido la suficiente concentración cálcica o densidad ultrasonográfica bien evidente para que el ultrasonido (US) lo detecte o que el ultrasonidista no haya sido capaz de diferenciar las imágenes sónicas en la pantalla para describir la placa. En ello puede incidir la experiencia ecográfica, que en este tipo de proceder es difícil de realizar e interpretar adecuadamente sin un entrenamiento técnico visual previo, ya que es necesario medir la placa en sus tres dimensiones y para esto se requiere una buena identificación del área fibrosa. Fue importante la presencia del investigador en algunos momentos del ultrasonido, pues permitió señalar exactamente la zona a explorar sonográficamente.

Hay referencias bibliográficas que plantean a la resonancia magnética nuclear (RMN) (35) como el complementario imagenológico que tiene mayor sensibilidad para corroborar los cambios en la albugínea, pero fundamentalmente en la erección provocada farmacológicamente.

Cuando se realizó esta investigación se carecía de este equipo para ser utilizado en el estudio de los pacientes, además de ser compleja y costosa su utilización.

En otros estudios de disfunción eréctil se les realizó a los pacientes US Doppler (36) a color, detectándose cambios en la albugínea en mayor porcentaje de lo que se esperaba.

En el grupo B hubo cuatro pacientes considerados no detectados. Aunque en realidad se desconocen sus dimensiones finales, las que se consideraron en cero. Esto, al analizar el número de pacientes, afecta el promedio total en cuanto a la reducción de la placa en centímetros y eleva la cifra en relación a la real.

Se infiere que en la medición clínica y ecográfica, aunque fue realizada en todos los pacientes por el mismo personal médico y equipo ecográfico, el error de interpretación pudiera explicar la no correlación de la palpación física con la medición ecográfica en algunos pacientes.

En el grupo A la reducción promedio de la placa fibrosa al final del tratamiento fue de 1,45cms (2,02 veces menor) y en el grupo B la reducción fue de 0,33 cms. Esto apoya el planteamiento del efecto favorable que tiene el propóleos sobre la placa fibrosa en la enfermedad de Peyronie.

Se considera que el examen clínico y ecográfico fue de gran valor en este estudio. Se destaca que la ecografía permite valorar la reducción con mayor exactitud, por lo que se le da mayor valor. En dos pacientes las mediciones físicas de la placa aumentaron, sin embargo al final del tratamiento habían mejorado y la placa se redujo ecográficamente.

Al final de esta segunda investigación se arribó a las siguientes conclusiones:

1. A los pacientes con enfermedad de Peyronie tratados con propóleos les mejoró en más de 90% la incurvación del pene, el dolor y la dimensión de la placa fibrosa.
2. El ultrasonido de pene fue el mejor medio diagnóstico para evaluar la evolución clínica de los paciente con enfermedad de Peyronie.
3. Se evidencian resultados satisfactorios al finalizar el tratamiento con el propóleos, lo que se constata objetivamente por la clínica y ecografía. Con ellas se demostró la menor delimitación, consistencia y reducción promedio de 1,47 cms. de la placa en el grupo de estudio.
4. Los resultados obtenidos con el uso de propóleos en los pacientes con enfermedad de Peyronie resultan mucho más ventajosos que cualquier proceder terapéutico utilizado hasta la actualidad, con menor invasividad y menor costo.

Los resultados de este estudio hacen pensar en la dosis aplicada y es necesario verificarla. Para ello se realiza la tercera investigación.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DE DOSIS CON PROPÓLEOS EN LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE. Tercera publicación.

Desde que fue descrita esta enfermedad (1-4) se han utilizado diversos tratamientos fármaco-físicos y quirúrgicos, aunque ninguno curativo ni libre de secuelas, y algunos con complicaciones. (5-47). Hace años se tratan pacientes con una fórmula cubana de propóleos en polvo, encapsulada, que se basa en las propiedades terapéuticas ya demostradas que posee este producto (48-53) y su utilidad o efectividad constatada y probada para esta enfermedad y explicada en los capítulos anteriores. Se expusieron resultados

favorables de la mejoría clínica de los pacientes y la reducción de la placa fibrosa.

Con estos antecedentes se ha querido precisar la dosificación óptima para tratar a los pacientes, para que, con la mayor perfección, sea capaz de curarlos. Se realizó una tercera investigación para comparar los dos grupos, con diferente dosificación en cada grupo.

El objetivo de esta investigación fue: Detectar la dosificación óptima del uso del propóleos encapsulado para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie.

Esta investigación está constituida por dos grupos de pacientes, A y B, en número de 17 en cada grupo. Al grupo A se le administró 300 mgs. y al B 900 mgs. de propóleos, diariamente, durante 6 meses. Fueron evaluados todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento, mensualmente y al finalizar. Se realizó medición clínica y ecográfica de la placa antes del comienzo y al final del tratamiento. Todos fueron informados de la investigación en la cual iban a ser incluidos y estuvieron de acuerdo, para lo cual firmaron su consentimiento informado.

Esta investigación fue realizada por especialistas y personal de los servicios de urología, radiología, bioestadística y farmacia de los Hospitales Clínico Quirúrgico "Gral. Freyre de Andrade" y "Joaquín Albarrán" en el período de septiembre de 1997 a diciembre de 1998.

Por su contenido se trata de una investigación experimental, aplicada comparativamente. A los resultados obtenidos se les aplicó el test estadístico no paramétrico de Mann Whitney. Las variables estudiadas fueron: edad,

dolor, dirección de la incurvación, evaluación de mejoría de curvatura peneana, medición física y ecográfica de la placa, siendo las principales la evaluación de la curvatura, la medición de la placa físico y ecográfica, antes y después del tratamiento.

Operacionalización de las variables:

Variable	Categorías	Operacionalización
Edad	(41-50) (51-60) (61-70) (+70)	según edad cumplida
Dirección incurvación	izquierda-arriba-abajo, no	según apreciación del paciente
Dolor	Con dolor – sin dolor	según referencia del paciente
Detección placa a la palpación	detectada-no detectada	según examen físico del investigador pretratamiento y al final.
Evolución del grado curvatura	Mejorado, ligera mejoría, igual, peor	según apreciación del paciente 3er, 4to, 5to y 6to mes
Ecografía peneana	detectada-no detectada medición promedio diferencia medición promedio	según medición ultrasonidista pretratamiento y al final

Criterios a cumplir para la evaluación:

- Mejorado: Mejoría clínica de la incurvación y reducción de la placa física y ecográficamente.
- Ligeramente mejorado: Mejoría clínica ligera de la incurvación y reducción de la placa fibrosa física y ecográficamente.
- Igual: Estabilidad clínica ecográfica pre y post tratamiento.

- Peor: Empeoramiento de la incurvación y crecimiento o estabilidad inalterable de la placa fibrosa.

Tabla 1. Dirección de la incurvación peneana en ambos grupos de pacientes tratados.

Dirección de la incurvación	Grupo A: Pacientes	%	Grupo B: Pacientes.	%
Izquierda	4	23,5	3	17,6
Derecha	-	0	5	29,4
Arriba	9	52,9	2	23,5
Abajo	3	17,6	6	35,3
Sin curvatura	1	5,9	1	5,9
Total	17	100	17	100

Fuente: Historias clínicas

Tabla 2. Grado de incurvación peneana post tratamiento con Propóleos.

Evaluación clínica	Grupo A Número de pacientes.	%	Grupo B Número de pacientes	%
Mejorado	10	58,8	12	70,6
Ligera mejoría	3	17,6	2	11,7
Igual	4	2,35	3	17,6
Peor	0	0	0	0
Total	17	100	17	100

Fuente: Historias clínicas.

Tabla 3. Medición física de la placa. Promedio de reducción

Reducción promedio de la placa	Grupo A	Grupo B
Al final del tratamiento	0,6 cms.	0,8 cms.

Fuente: Historias clínicas.

Tabla 4. Medida ecográfica de la placa fibrosa pre y post tratamiento.

Grupos	Medida media pre tratamiento	Medida media post tratamiento
A	2,5 cms.	1,2 cms.
B	2,7 cms.	1,9 cms.
A= Reducción promedio =1,3 cms.		B= Reducción promedio =0,8 cms.

Fuente: Historias clínicas.

Tabla 5. Dolor referido en ambos grupos de pacientes tratados.

Síntoma	Grupo A		Grupo B	
	# pacientes	%	# pacientes	%
Con dolor	9	52,9%	7	41,2
Sin dolor	8	47,1	10	58,8
Total	17	100	17	100

Fuente: Historias clínicas.

Tabla 6. Pacientes con enfermedad de Peyronie tratados con propóleos en diferentes grupos etarios.

Edades	Grupo A		Grupo B	
	# pacientes	%	# pacientes	%
Menores de 40	1	5,9	1	5,9
41-50	2	11,7	5	29,4

51-60	7	41,2	5	29,4
61-70	6	35,3	4	23,5
Mayores 70	1	5,9	2	11,2
Total	17	100	17	100

Fuente: Historias clínicas.

En ambos grupos predominaron los pacientes entre 41 y 70 años (5ta. y 7ma. década de la vida). La dirección de la incurvación peneana que predominó fue la dorsal en el grupo A (arriba) y en más de la mitad de los pacientes, no así en el grupo B, cuyo predominio fue hacia abajo.

Con relación al síntoma dolor, al unir ambas muestras predominaron los pacientes sin dolor, lo cual sostiene el criterio que el dolor no está presente siempre en los pacientes con enfermedad de Peyronie. A los estudiados se les evaluó clínicamente el grado de incurvación del pene, estando al final del tratamiento del grupo A: 58,8 % y del B: 70,6% mejorados. Estaban ligeramente mejorados del A: 17,6 y del B: 11,7, lo cual resultó estadísticamente significativo.

Al detectarse clínicamente la placa y medirse se constató, al final del tratamiento, una reducción en el grupo A de 0,6 cms. y en el B de 0,8 cms.

Se analizaron los datos de la ecografía de la placa fibrosa y se observó que al final del tratamiento la placa se redujo 1,3 cms en el grupo A y en el grupo B la reducción fue de 0,8 cms, lo que demuestra que tanto la dosificación de 300 mgs. como la de 900 mgs. disminuyen el tamaño de la placa fibrosa. No es estadísticamente significativa la diferencia entre ambas, pero con la dosis de

900 mgs. se obtuvo una mejoría clínica y ecográfica precoz en relación al otro grupo de estudio.

El ultrasonido continuó siendo el examen más confiable (35) para precisar la reducción de la placa con el pene flácido y así evitarle al paciente pruebas invasivas. Hay trabajos en los que se plantea que la resonancia magnética nuclear tiene mayor sensibilidad para detectar los cambios(36) en la albugínea, pero fundamentalmente en la erección provocada farmacológicamente, lo que se considera sería invasivo y podría empeorar el cuadro clínico del paciente 53).

Al concluir esta investigación se arribó a las siguientes conclusiones:

- El dolor no fue un síntoma que acompañó siempre a los pacientes estudiados.
- La dosificación de propóleos de 300 mgs. y 900 mgs. redujo el tamaño de la placa fibrosa. Con la dosificación mayor la mejoría clínica comenzó precozmente.
- Se considera al propóleos como un tratamiento para esta enfermedad, el cual es un medicamento de bajo costo y con buenos resultados, debiéndose precisar en investigaciones futuras el tiempo total de su administración para lograr la curación definitiva.
- Es necesario intensificar los estudios sobre la etiología de esta enfermedad así como correlacionarla con las propiedades del propóleos y su efecto sobre ella.

Al finalizar este estudio, existía la preocupación de comprobar si el tratamiento con propóleos solamente era suficiente para lograr los resultados descritos en los capítulos anteriores o si la combinación con otras terapéuticas ayudaba a obtener mejores efectos curativos. Por esta razón se realiza la siguiente investigación.

CAPÍTULO 5. ENFERMEDAD DE PEYRONIE. EVALUACIÓN DE TRES MODALIDADES TERAPÉUTICAS: PROPÓLEOS, LÁSER Y PROPÓLEOS + LÁSER. Cuarta publicación.

La etiología de la enfermedad de Peyronie, descrita en 1743, como se ha planteado en diferentes textos y comunicaciones (1-6), no está definida exactamente, por tanto su tratamiento hasta el momento no está dirigido específicamente hacia un procedimiento medicamentoso o quirúrgico curativo. Dentro de los no quirúrgicos se destacan: los orales, parenterales o físicos locales. Existen reportes que logran cierta mejoría, pero ninguno alcanza la curación total. Están los quirúrgicos, que se basan en rectificaciones de la curvatura por diferentes técnicas, pero tampoco se logra la regresión total de la enfermedad, ni física ni ecográficamente.

Con la presente investigación se ha pretendido evaluar los resultados obtenidos con tres tipos de tratamiento y precisar aquel que tenga mejores resultados y costo-beneficio.

Para ello se ha propuesto el siguiente objetivo: Caracterizar comparativamente los resultados del tratamiento con propóleos, láser y propóleos + láser simultáneos.

Se trata de una investigación de desarrollo, prospectiva, en la que se estudió y trató a 28 pacientes con enfermedad de Peyronie, entre mayo del 2002 y agosto del 2003, en que concluyó el estudio.

Estos pacientes se dividieron en tres grupos de tratamiento:

1ro.- Monoterapia con propóleos oral.

2do.- Monoterapia con láser.

3ro.- Láser y propóleos simultáneos.

El propóleos utilizado en los grupos 1 y 3 fue en cápsulas, en dosis de 900 mgs., diariamente y en ayunas. El láser fue local, a nivel de la placa fibrosa, y se aplicó en diez sesiones, cada dos meses, hasta totalizar treinta. Se utilizó un equipo Space Láser (Italiano), Hene, y se aplicaron 7 ml watts en cada sesión, de forma puntual y barrido v 32,8nm.

Los pacientes procedían de los Hospitales "Gral. Freyre de Andrade", "Manuel Fajardo" y "Joaquín Albarrán", todos de Ciudad de la Habana. Comenzaron 39 pacientes y concluyeron la etapa 28.

Las variables estudiadas fueron: edad, raza, comienzo de la enfermedad relacionado con mejoría clínica, dolor, ángulo de incurvación pre y post

tratamiento, comienzo de mejoría a partir de inicio del tratamiento, medición física y ecográfica de la placa fibrosa. El ángulo de curvatura se tomó en una plantilla de cartón que se le entregó al paciente para reflejar la curvatura peneana durante la erección. Las principales variables fueron: ángulo de curvatura, medición física y ecográfica de la placa.

Operacionalización de las variables:

Variable	Categorías	Operacionalización
Edad	(41-50) (51-60) (61-70)	según edad cumplida
Raza	Blanca, negra y mestiza	Según color de la piel
Dirección incurvación	izquierda-arriba-abajo, no	según apreciación del paciente
Dolor	Con dolor – sin dolor	según referencia del paciente
Detección placa a la palpación	detectada-no detectada	según examen físico del investigador pretratamiento, 3er y 6to mes
Evolución del grado de curvatura	Mejorado, ligera mejoría, igual, peor	según apreciación del paciente 3er, 4to, 5to y 6to mes
Ecografía peneana	detectada-no detectada medición promedio 0-3-6 diferencia medición promedio.	según medición ultrasonidista pretratamiento 1er, 2do, 3er, 4to, 5to, 6to mes

La información recogida fue introducida en el programa estadístico Epi-Info 6 que permitió realizar el análisis multivariado con métodos no paramétricos.

Tabla 1. Edad media de los pacientes estudiados en los 3 tratamientos.

Tratamiento	Media Edad
Propóleos	49,4
Propóleos + Láser	59,2
Láser	62,5

Fuente Historias clínicas.

Tabla 2: Raza de los pacientes.

Tratamiento	Blanca	Negra	Mestiza
Propóleos	7	2	1
Propóleos + Láser	8	0	2
Láser	7	1	0
Total	22	3	3

Fuente: Historias clínicas

Tabla 3. Comienzo de la enfermedad y mejoría clínica.**Grupo Propóleos**

Tiempo de enfermedad	Disminución	Aumento	Igual
1 año	2	0	5
2 años	1	1	0
3 años	0	0	0

Grupo Propóleos+Láser

1 año	2	0	2
2 años	1	0	0
3 años	0	0	1
8 y más	1	1	2

Grupo Láser

1 año	2	1	1
2 años	0	1	1
3 años	0	1	0
6 años	0	0	1

Fuente: Historias clínicas

Tabla 4. Referencia al dolor.

Grupos según tratamiento	SI	NO
Propóleos	6	5
Propóleos + Láser	3	7
Láser	2	6
Total	11 (38%)	18 (62%)

Fuente: Historias clínicas

Tabla 5. Incurvación del pene. Ángulo de curvatura pre y post tratamiento.

Tratamiento	Media disminución	Media aumento
Propóleos	10,8	7
Propóleos + Láser	10,3	0
Láser	8	12,6

Fuente: Historias clínicas

Tabla 6. Medición física media de la placa pre y post tratamiento.

Tratamiento	Disminución	Aumento	Igual	Media disminución
Propóleos	8	2	0	2,3 cms.
Propóleos + Láser	10	0	0	1,5 cms.
Láser	5	1	2	1,2cms.

Fuente: Historias clínicas.

Tabla 7. Medición ecográfica de la placa pre y post tratamiento.

Grupo tratamiento	Disminución	Aumento	Igual	Media disminución
Propóleos	8	2	0	2,3 mms.
Propóleos+Láser	8	1	1	12,16 mms.
Láser	5	2	1	16,91 mms
Total	21	5	2	13, 56 mms.

Fuente: Historias clínicas

Tabla 8. Mejoría después de iniciado el tratamiento.

Tratamiento	1er mes	2do mes	3er mes	4to mes	5to mes	6to mes
Propóleos	1	2	1	2	2	2
Propóleos+Láser	8	2	0	0	0	0
Láser	1	1	6	0	0	0

Fuente: Historias clínicas

La edad media de los pacientes de los tres grupos osciló entre la 4ta. y 7ma. décadas de la vida con cifras cercanas entre sí, por lo que los tres grupos se comportaron similarmente. La distribución de la raza fue uniforme en todos los grupos.

Al correlacionar el comienzo de la enfermedad con la mejoría clínica se observó que en los grupos tratados con propóleos, que llevaban 1 y 2 años de enfermedad, fue donde predominó la disminución de la placa en relación al resto. En ambos grupos el dolor, como parte de su cuadro clínico, no fue predominante, ya que 18 pacientes (62%) en total, distribuidos indistintamente en los grupos, 15 no lo refirieron. Esto coincide con los resultados de otros trabajos publicados anteriormente. (4-6)

La media disminución mayor de la incurvación del pene se obtuvo en los pacientes tratados con propóleos (10,8) y seguido con una media disminución parecida (10,3) del grupo propóleos + láser contra una disminución de 8 del grupo láser. Este último grupo presentó una media de aumento de 12,6, muy por encima de los restantes. Por tanto, los grupos que utilizaron propóleos fueron los que presentaron mayor mejoría de la curvatura.

En la medición física de la placa, antes y al finalizar el tratamiento, la media disminución fue mayor en el grupo propóleos, seguido del grupo propóleos + láser, en el que se constató que no tuvo ningún aumento. Esto demuestra que los grupos que utilizaron propóleos fueron los que mayor disminución física de la placa obtuvieron.

Los valores medios de los resultados de la medición ecográfica, en la mayoría de los pacientes tratados, es decir, en 8 de cada 10 que utilizaron propóleos, tuvieron una disminución media de la placa de 2,3 y en los tratados con propóleos + láser fue de 12,16 mms., mayor que el grupo anterior.

En el grupo láser, el número de casos tratados fue de 8 pacientes y de éstos la placa se analizó solo en cinco pacientes, por abandono del estudio de tres al finalizar el tratamiento. Por tanto, no debe ser comparada con el resto de los tratamientos pues la cifra obtenida no es real por esta causa. No obstante, es destacable la reducción ecográfica de los grupos propóleos predominantemente en el grupo de propóleos + láser.

Al analizar el comienzo de la mejoría después de iniciado el tratamiento se observó que fue fundamentalmente en los grupos que utilizaron propóleos, pues en el asociado con láser comenzaron a referir mejoría desde el 1er. mes de tratamiento. El grupo con monoterapia de propóleos mantuvo una estabilidad en la mejoría referida mensualmente, durante todo el periodo de tratamiento.

En el grupo láser, dos pacientes en los primeros meses de tratamiento refirieron mejoría; el resto continuó con igual sintomatología.

Se estudiaron otras variables que fueron desechadas posteriormente por no considerarse sus resultados importantes para los objetivos del trabajo. Entre ellas se pueden mencionar la dirección de la incurvación, la evaluación de la disfunción sexual y la longitud del pene pre y post tratamiento.

Al concluir este estudio se arribó a las siguientes generalizaciones:

- 1.- El dolor no es un síntoma permanente ni predominante en los pacientes afectos de enfermedad de Peyronie.
- 2.- En los grupos en los que se utilizó propóleos los pacientes obtuvieron mejores resultados en sus primeros años de aparición de la enfermedad.
- 3.- La disminución del ángulo de curvatura y la reducción promedio de tamaño de la placa, física y ecográfica post tratamiento, fueron mayores en los grupos que utilizaron propóleos.
- 4.- Se demostró, una vez más, el efecto medicamentoso favorable que tiene el propóleos en la enfermedad de Peyronie.
- 5.- El tratamiento con propóleos es más efectivo en sus resultados, y el láser asociado, al parecer, potenció su acción. No obstante, la monoterapia con la aplicación del propóleos es menos compleja y con un costo-beneficio mejor.

CONCLUSIONES GENERALES

- 1) Todos los pacientes a los que se aplicó el tratamiento con propóleos mejoraron la incurvación del pene al finalizar la terapéutica, lo que se demostró por una significativa disminución del ángulo de curvatura.
- 2) La medición física y ecográfica de la placa fibrosa en tres dimensiones antes y al finalizar el tratamiento, demostró significativamente que las placas fibrosas se reducen al concluir los seis meses de tratamiento con propóleos.
- 3) El dolor no acompañó a la totalidad de los pacientes con enfermedad de Peyronie. Aquellos que lo padecían, mejoraron significativamente después del tratamiento con propóleos.
- 4) El ultrasonido del pene, para medición de la placa, fue el medio diagnóstico más certero, requiriendo de un adecuado entrenamiento del especialista que lo realiza.
- 5) La dosificación de propóleos en polvo de 300 y 900 mgs redujo el tamaño de la placa en los pacientes. Con la dosificación mayor, la mejoría clínica comenzó antes.
- 6) El tratamiento con propóleos combinado con láser fue más efectivo que la monoterapia con propóleos en cuanto al tiempo de comienzo de la mejoría. Sin embargo, la monoterapia con láser fue mucho menos efectiva.
- 7) Se demostró que el propóleos en polvo, en cápsulas, es un nuevo tratamiento para la enfermedad de Peyronie, menos invasivo y de bajo costo.

RECOMENDACIONES

1. Demostrar a nivel de laboratorios especializados el efecto del propóleos sobre el tejido fibroso de la placa de Peyronie.
2. En investigaciones futuras debe precisarse el tiempo total del tratamiento para lograr la curación, ya que las mejorías obtenidas son positivas, pero de evolución lenta.
3. Proponer el propóleos en polvo encapsulado según fórmula 21875 de la Academia de Ciencias de Cuba como un nuevo tratamiento para la enfermedad de Peyronie, por sus buenos resultados, no ser invasivo y su poco costo. Se deben evaluar sus resultados en estudios multicéntricos, con la misma metodología de estudio y dosificación.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Carson C C.: "Francois Gigot de la Peyronie (1678-1747)" *Invert Urol.* 1981 Jul;19(1):62-3 (Medline).
- 2) Smith D. *Urología General .Enfermedad de Peyronie* 11na ed.pag.676, 1998.
- 3) Mulhall JP., Schiff J., Guhering P.: "An analysis of the natural history of Peyronie`s disease". *J Urol* 2006 jun, 175(6):2115-8.
- 4) Nyberg LM.Jr., Bias WB., Hochberg MC.: "Identification of an inherited form of Peyronie`s disease with autosomal dominant inheritance and association with Dupuytren`s contracture and histocompatibility 07 cross reacting antigens". *J Urol* 1982 Jul, 128(1):48-51.(Medline).
- 5) Helstrom WJ., Bivalacqua TJ.: "Peyronie`s disease etiology, medical and surgical therapy". *J Urol* 2000 May-Jun, 21(3):347-54. (Medline).
- 6) Schwarzer V., Sommer F., Klkotch T.: "The prevalence of Peyronie`s disease results of a large survey". *BJU Int.* 2001 Nov, 88(7):727-30
- 7) Usta MF. Bivalacqua TJ.; Jabren GW.: Relationship between the severity of penile curvature and the presence of comorbidities in men with Peyronie`s in men with Peyronie`s disease *J Urol* 2004 feb, 171(ZP+.1):775-9 (Medline).
- 8) Sasso F., Gulino G., Falabella R.: "Peyronie´s disease lights and shadows". *Urol Int.* 2007, 78(1):1-9.
- 9) Andrews HO., Al-Akraa., Pryor JP.: "The Nesbit operation for Peyronie´s disease. An analysis of the failure ". *BJU Int.* 2001 may, 87(7):658-60.
- 10) Haatzich Ristou DG., Hatzimouratdis k., Apostolidis A., et al.: Corporoplasty Using tunica albuginea grafts for penile curvature: surgical technique and long term results. *J Urol*, 2002 mar, 167(3):1367-70.(Medline).

- 11) Huck EW., Bschiepfer T., Diemer T., et al.: "Long term results of plaque thinning with Carbide small incisions and venous grafting for correcting complex penile curvature in Peyronie's disease poor results of an "ideal" approach". J Urol . 2002 may, 167(5):2070-3. (Medline).
- 12) Helstrom WJ., Reddy S.: "Application of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease Urol, 2000 may, 163(5):1445-7 (Medline).
- 13) Egydio PH., Lucon AM., Arap S.: "A single relaxing incision to correct different types of penile curvature, surgical technique based on geometrical principles." BJU Int, 2004 nov, 94(7):1147-57.(Medline).
- 14) Noss MB., Dayn S., Chist GJ.: "The genetics and immunology of Peyronie's disease". Int J Impot Res, 2000 oct, 12 supp 4:s 127-32.
- 15) Pinal Goberna R., Álvarez Álvarez J., Martelo Villar.: "Enfermedad de la Peyronie". Manual de Cirugía plástica SECPRE 2005 .
- 16) Schiavino D., Sasso F., Nucers E.: "Immunologic findings in Peyronie's disease: a controlled study". Urology , 1997 nov, 30 (5):764-8.
- 17) Chilton CP., et al.: "Factors associated in the aetiology of Peyronie's disease". Br J Urology, 1963, 5:61.
- 18) Devine CJ. International conference of Peyronie's disease. Introduction. J Urol 1997, 157:272-7.
- 19) Schneider H. et al. Pathogenesis, diagnosis and therapy of I.P.P. Int Urol Nephrol, 1985, 17:235.
- 20) Lizzy E., Bruno J. "Peyronie's disease: www.emedicine.com.specialties. Urology undated, 2005.

- 21) Mulhall JP., Nicholson B., Pierpaoli. ``Chromosomal instability is demonstrated by fibroblast derived from the tunical of men with Peyronie`s disease``. *Int J Impot Res*, 2004 jun,16 (3):208-93.
- 22) Magee TR., Qian A., Rajfer J.:``Gene expression profiles in the Peyronie`s disease plaque`` *Urology*,2002 Mar ,59(3):451-7.
- 23) Maan Z., Anya M., Shergill T.:``Peyronie`s disease:an update of the medical management``. *Expert opin Pharmacother*, 2004 apr,5(4):799.805.
- 24) Galvez- Castelum FJ., Sandoval Rodriguez A.:``Factor de crecimiento transformante beta como blanco terapeutico. *Salud Pùblica.Mx* 2004, V46 n Cuernavaca.
- 25) Somers KD.,Dawson DM.:``Fibrin deposition in Peyronie`s disease plaque``. *J Urol*, 1997, 157:311-8.
- 26) El Sakka AL.,Hassoba HM.,Pillarisetty RJ.et al: Peyronie`s disease is associated with an transforming growth factor-beta protein expresión``. *J Urol*, 1997 oct, 139:1-4.(Medline).
- 27) Peralta Zaragosa O., Lagunas Martínez A., Madrid Marina V.:``Factor de crecimiento transformante beta 1``,*Salud Pùblica Mx* ,2001 jul- agosto, 43(4)340-351.
- 28) Colleta AA., Wakefield LM., Howell FV.: et al.:``Anti-estrogen induce the secretion of active transforming growth factor from Human Fetal Fibroblast`` *BR J Cancer*, 1990 sep: 62(3).
- 29) Huck EW., Hauptman A., Schmelz HV.:``Prospective analysis of single nucleotide polymorphisms of the transforming growth factor beta 1 gene in Peyronie`s disease``, *J Urol*, 2003 Jan, 169(1):369-72.

- 30) De Carlo M., Cole AA., Levine LA.: ``Differential calcium independent regulation of matrix metallo proteinases and tissue inhibitors of matrix metallo proteinases by interleukin-beta 1 and transforming growth-beta in Peyronie`s disease plaque fibroblast``. J Urol, 2008 jan, 179(6):2447-55.
- 31) Hassube H., El Sakka A., Lue T.: ``Role of increased transforming growth factor beta protein expression in the pathogenesis of Peyronie`s disease``. Egypt J Inmuno, 2005, 12(1); 1.8.
- 32) Gonzalez-Cadavid F., Rajer J.: ``Mechanism of disease new insight into the cellular and molecular pathology of Peyronie`s disease`` Nat Clin Pract, 2005 Jan, 2(6) 291-7.
- 33) Haag SM., Hauck EW., Szandering-kirchenen C.: ``Alterations in the transforming growth factor (TGF) beta pathway as a potential factor in the pathogenesis of Peyronie`s disease``. Eur Urol, 2007 Jan, 51(1):255-61.
- 34) Leopardi O., Colombo F., Friso B.: ``176 Immunohistochemical and quantitative study of mast cells in La peyronie`s disease``.2003
<http://seard.live.com/results>.
- 35) Devine CJ., Sommers KD., Ladage LE.: ``Peyronie`s disease pathophysiology``. Prog Clin Biol Res, 1991, 370:355-8.(Medline).
- 36) Jarew JP., Lowe FC.: ``Penile trauma an etiologic factor in Peyronie`s disease and erectile dysfunction``. J urol, 1997, 158:1388-90.
- 37) Yi Nong.: ``Resolution real time ultrasound in Peyronie`s disease``. J ultrasound med, 1987, 6:67.
- 38) Kumar B., Narang T., Guptas S.: ``A clinic-aetiological and ultrasounographic study of Peyronie`s disease``. Sex Health, 2006 May, 3(2):113-8.

- 39) Fornara P., Gerbershagen HP.: ``Ultrasound in patients affected with Peyronie`s disease``.World J Urol, 2004 nov, 22(5):365-7.
- 40) Huck EW., Hacrstein N.,Vesshenrich R.: ``Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie`s disease: a comparison both with palpation in the evaluation of plaque formation.``.Eur Urol,2003 mar,43(3):293-9, discussion 299-300.
- 41) Bertolutto M., Perrone R., Bucci S.: ``Comparison of conventional ultrasound and real time spatial compound imaging in evaluation of patients with Peyronie`s disease``.Act Radiol, 2008 apr 145(5):596-601.
- 42) Scott WW., Scardino PL.: ``A new concept in the treatment of Peyronie`s disease``.South Med J, 1948:41:173-177.
- 43) Zarafundis CJD., Hornax TM.: ``Treatment of Peyronie`s disease with Potaba``.J Urol, 1959, 81:770-772.
- 44) Ralph DJ., Brooks MD., Battazo GF,.et al. ``The treatment of Peyronie`s disease with Tamoxifen``.Br J Urol, 1992:70:648-651.
- 45) Oosterlinc KW., Renders G.: ``Treatment of Peyronie`s disease with Procarbazine.``.Br J Urol, 1975,47:219-220.
- 46) Akkus E., Carrier S., Rehman J.et al.: ``Is Cochicine effective in Peyronie`s disease? a pilot study``.Ulrology.1994:44:291-295.
- 47) Tearsley GH.: ``Peyronie`s disease: the new approach``.J Urol 1954:105:523.
- 48) Morales A.,Bruce AW.: ``The treatment of Peyronie`s disease with parathyroid hormone``.J Urol, 1975:114:901-902.
- 49) Gelbard MK., Walsh R., Kaufman JJ.: ``Collagenase for Peyronie`s

- disease. Experimental studies. Urol Res, 1982;10:135-140.
- 50) Gustafson H., Johnsson B., Edsmyrn F.: "Peyronie`s disease: experience of local treatment with Orgotein." Eur Urol, 1981;7:346-348.
- 51) Levine LA., Merrick PF., Lee RC.: "Intralesional Verapamil injection for the treatment of Peyronie`s disease." J Urol , 1994,151:1522-1524.
- 52) Gelbard M., Lindlen A., Chvapil M. et al.: "Topical beta-aminopropionitrile in the treatment of Peyronie`s disease." J Urol 1983;129:746-748.
- 53) Duncan MR., Berman B., Nseyo VO.: "Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie`s disease fibroblasts by interferons-alpha.-beta and gamma." Scand J Urol Nephrol ,1991;25:89-94.
- 54) Carson CC. et al.: "Radiation therapy for Peyronie`s disease. Is there a place for it?" J Urol,1985,134:684.
- 55) Hill DW.: "Application of laser to medicine in I.E.E. Medical electronics monographs, 1971, Peregrines ,London.
- 56) Di Stasi SM., Giannantoni A., Capelli G. et al.: "Transdermal electromotive administration of Verapamil and Dexametasona for Peyronie`s disease." BJU Int: 2003,jun,91 (9):825-9.
- 57) Mazo VE.: "Nov metod za ischenie na bolestta na Peinoni. Khirurgiia (Sofia),1989 :42 (4).
- 58) Bellonofonte C., Ruoppolo M., Tuna M. et al . "Posibilita di impiego del litotritore piezoelectrico nel trattamento delle fibrosi cavernose gravi.1989:61:417`-422.
- 59) Frank IN., Scoll WW.: "The ultrasonjc treatment of Peyronie`s disease. J Urol 1971:106:83-87.
- 60) Bodner H. et al.: "Peyronie`s disease. cortisona, hyaluronidasa-

- hidrocortisone Therapy ``.J Urol .,1954,95:400.
- 61) Scardino PL., Scott WW``:``The use of Tocopherols in the treatment of Peyronie`s disease `` , An Acad Sci, 1949, 52:390-401.
- 62) Strebel RT., Suhr S.Sauther T.:``Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie`s disease does not correcte penile deformity``.Int J impot Res, 2004 Oct, 16(5):448-51.
- 63) Hegazy AG.:``Propolis and Overview``.International Symposium on Apiterapy, Cairo 8-9 march 1997.
- 64) Kivalkina VF.``El propòleo es necesario al hombre y a las abejas``.Apiacta no 3,1980,117-120.
- 65) Bankova V., Popov S., Manolova N.:` the chemical composition of some propolis fractions with antiviral action ``.Acta microbial Bulg,1968,23:52.
- 66) Abd El Hady FK., Hegazy AG.,Wollenweber E.:``Effect of egyptian propolis on the susceptibility of LDL to oxidative modification and its antiviral activity with special emphasis on chemical composition``.Z naturforstd,2007 sep,62(9-10):645-55.
- 67) Giurgea R., Toma V., Popescu H and Polinicencu C.``Effects of standarized propolis extract on certain blood constituents in chicken``.Clujul medical,1981,54 (2):151-154.
- 68) Giurgea R.,Popescu H.,Poinicencu C.:``Effects of standarized propolis extract on the control lymphatic system and the immunological reactions of chicken``.Clujul medical, 1982,55(1):72-76.
- 69)Giurgea R.,Popescu H.,Poinicencu C.:``Effects of standardized propolis extract on immune reactions (SPE) . Clujul medical, 1983, 56(1).
- 70) Giurgea R.,Coprean D.,Poppescu H.and Polinicencu C.:``Effects of

- standardized propolis extract on the compositions of chicken muscle`. Clujul Medical, 1984, 57(1):33-36.
- 71) Okonenko VF., Olinescu R., Gidoiut.:`El Propòleo como inhibidor a la oxidación de radicales libres de lípidos en la salmonelosis`. Stud. Cerret. Biochim, 1982,25(2):258-264.
- 72) Gizmark J., Trupt J.,`Effects of propolis on Skin Fungi`. Pharmazie, 1976, 31(1):55-57.
- 73) Serkedjieva J., Manolova N., Bankous V.:`Antinfluenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acid)`. J Nat Prod, 1997, 55(3):294-302.
- 74) Hawaii AG., Abd-El Hady FK., Shalazy HA.:`An in vitro effect of Propolis on adult worms of Fasciola Gigantica`. Vet Parasitol, 2007 mar, 144 (3-4):279-86.
- 75) Khayyal MT.,el-Ghazaly MA:,el -Khalib AS.:`A clinical pharmacological study of the potencial beneficial effects of propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients`. Fundam Clin Pharmacol,2003 feb,17(1):93-102.
- 76) Kivalkina VF., Borakov AA., Dubenenko JV.:`Fraccionamiento del propòleo y estudio de la actividad antimicrobiana de las fracciones 2.Rev XXV C14, 1978, 231-236.
- 77) Bankova V., Popov., Marekov N.:`Flavonoids from propolis in proceedings of the first international conference on chemistry and biotechnology of biological active natural products`. Volume 3, 1981,3(1)104-110.
- 78) Diaz LM.,`El propòleo y sus beneficios confirmados.Area de investigación del alba.2005 nov.

- 79) Amoros M., Llunton FF., Bowlie J.: ``Comparison of the antiherpes simples virus activities of propolis and 3 methylbut-2 enyl Caffeate``. J Nat Prod, 1994, 57(5):644-647.
- 80) Asis M.: ``Propóleos un valioso producto apícola``. La Habana. Centro de Información y Documentación Agropecuaria. CIDA, 1989.
- 81) Asis M.: ``Propóleo el oro púrpura de las abejas, Centro de Información y Documentación Agropecuaria. CIDA, 1989.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (DE LAS PUBLICACIONES DEL AUTOR).

PROPÓLEO Y ENFERMEDAD DE PEYRONIE.

1. - Smith D. "General Urology". Peyronie`s disease 11 ed. Pag.546, 1984.
- 2.- Smith D."Urología General. Induración plástica del pene (enfermedad de Peyronie). 7ma ed. Pág. 438, 1980.
3. - Ralph BJ; Maudian W. Peyronie`s disease immunologic cause. London 22 Congress Soc. Int Urology ,1991.
- 4- Kenneth D Somers. .Isolation and characterization of collagen Peyronie´s disease. J Urol, 141, 1989.
- 5- Ludwig O. Evaluation of conservative therapeutic approaches to Peyronie´s disease. Urol Nephrol.23:589, 1991.
- 6- Kelami A. Treatment of Morbus Peyronie´s -how I do it. Int Urol Nephrol; 23:589, 1991.
- 7- Reville O; Marini. The Peyronie´s disease.Our experience. Minerva Chir, 45-47, 1990.
- 8- Ianev V. The Conservative treatment of Peyronie´s. disease with Orgotein. Khirurgija; 62:52, 1989.

- 9- Cereminas MB: Hipersensibility Reaction after Orgotein (superoxide dismutasa) Administration. *Allergol Immunopathol*; 18:297, 1990.
- 10- Martin K Cubar. Injerto libre de fascia temporal en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie. *J Urol*; 145:772, 1991.
- 11- Benson B Jr. Interpheron Alpha 2-3 in the Treatment of Peyronie's disease. Tema libre. 29 Congreso de Urología 1991. Sevilla, Soc Int. Urología.
- 12- Bisani E; Euostoni E. Medical Therapy and Radical Surgery in the treatment of Peyronie's disease. *Inst of Urology University of Milan, Italia*, ed. Masson, pag.27-116, 1990.
- 13- Dittman B.J. Radiotherapy of Induration Penis Plastic. *Bildgebung*; 58(suppl.1), pág. 50-2, 1991.
- 14- Treiber V. Surgical Treatment of Peyronie's disease. *Urol Int*; 47:240, 1991.
- 15- Nanisch N. Microsurgical neuroprotective plaque isolation in plastic penile induration. *Urologe; A*, 30:249, 1991.
- 16- Devine OJJr;. Surgical treatment of patients with Peyronie's disease, *Prog Clin Biol Res*;370, 1991.
- 17- Mafti CR. Corporeal aplication for surgical correction of Peyronie's disease. *J Wrol*; 144:281, 1990.
- 18- Duncan ME; Regulation of proliferation and biosynthetic activities of culture human Peyronie's disease Fibroblasts by Interferons-alpha, beta, gamma, *Scan J Urol Nephrol*, 25:89, 1991.
- 19- Ianev V. The Surgical treatment of Peyronie's disease by Nesbit's technique. *Khirurgiia (Sofia)*, 42, 39, 1982.
- 20- Zanollo A; Benetta G. Prosthetic implants for penile induration. *Arch Ital*

Urol; Nephrol Androl, 62:351,1990.

21- Chou Yi-Nong y cols. High Resolution Real Time Ultrasound in Peyronie's disease. J Ultrasoun Med, 6:67, 1987.

22- Asis M. Propóleos un valioso producto apícola. Centro de Información y documentación agropecuaria, Habana, CIDA, 1989.

23- Asis M. Propóleos el oro púrpura de las abejas. Centro de Información y Documentación agropecuaria. Habana CIDA 1989.

24- Garzón C. El uso de propóleos en la giardiasis intestinal. Informe técnico, 1989.

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL USO DEL PROPÓLEO EN LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE

1) Smith D. Peyronie's disease. General Urology, (11ªed), pag. 546, 1984.

2) Smith D. Induración plástica del pene (Enfermedad de Peyronie)". Urología General, 7m pag.438, 1980.

3. - Ralph BJ; Maudian W. Peyronie's Disease immunological cause. London 22 Congress Soc. Int Urology, 1991.

4- Kenneth D Somers. Isolation and characterization of collagen Peyronie's Disease. J Urol;141,1989.

5- Ludwig O. Evaluation of conservative therapeutic approaches to Peyronie's disease. Urol Nephrol;23:589, 1991.

6- Kelami A. Treatment of morbus Peyronie's-how I do it, Int Urol Nephrol; 23:589,1991.

7- Reville O Marini. The Peyronie's disease. Our Experience. Minerva Chir; 45-47, 1990.

8- lanev V. The conservative treatment of Peyronie's. disease with Orgotein

- Khirurgiia, 62:52, 1989.
- 9- Cereminas MB. Hipersensitivity reaction after Orgotein (Superoxide Dismutase) administration. *Allergol Immunopathol*; 18:297, 1990.
 - 10- Martin K Cubar. Injerto libre de fascia temporal en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie, *J Urol*, 145:772, 1991.
 - 11- Benson B Jr. Interferon Alpha 2-3 in the Treatment of Peyronie's disease. Tema libre 29 Congreso de Urología. Sevilla, Soc Int. Urología, 1991.
 - 12- Bisani E; Euostoni E. Medical therapy and radical surgery in the treatment of Peyronie's disease, *Inst of Urology, University of Milan, Italia* 1990.
 - 13- Dittman BJ; Radiotherapy of induration penis plastic, *Bildgebung*; 58 (suppl.1), pág. 50-2, 1991.
 - 14- Treiber V. Surgical Treatment of Peyronie's disease. *Urol Int*; 47:240, 1991.
 - 15- Nanisch N; Microsurgical neuroprotective plaque Isolation in Plastic Penile Induration, *Urologe-A*, 30 :249, 1991.
 - 16- Devine OJ Jr. Surgical treatment of patients with Peyronie's disease, *Prog Clin Biol Res*, 370, 1991.
 - 17- Mafti CR. Corporeal application for surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol*; 144:281, 1990.
 - 18- Duncan ME; Regulation of proliferation and biosynthetic activities of culture human Peyronie's disease fibroblast by Interferons-alpha, beta, gamma. *Scan J Urol Nephrol*; 25:89, 1991.
 - 19- Ianev V. The Surgical Treatment of Peyronie's disease by Nesbit's Technique *Khirurgiia (Sofia)*, 42, 39, 1982.
 - 20- Zanollo A.; Benetta G. Prosthetic Implants for penile induration. *Arch Ital Urol*, 62:351, and 1990.

- 21- Yi-Nong C y cols. High Resolution Real Time Ultrasound in Peyronie´s disease., *Ultrasoun Med*; 6:67,1987.
- 22- Mantovani AE. Erectile Complications after Radical Surgery for Penile Plastic Induration, *Arch Ital Urol Androl*, 994:6.601,1994.
- 23- Ganabathi K; Dmochowski R; Peyronie`s disease. Surgical treatment based in penile rigidity. *J Urol*;153:662, 1995.
- 24- Rodríguez CI; Karim AB. Results of radiotherapy and vit E in the treatment of Peyronie`s disease. *Int J Radiol Oncol Biol Phys*;31:517, 1995.
- 25- Levine LA; Merrick PH; Lec RC..Intralesional Verapamil Injection for the treatment of Peyronie`s disease. *J Urol*; 151:1.522, 1994.
- 26- Moriel E; Grinwold A. Vein grafting of tunical Incision combined with contralateral application in the treatment of penile curvature.*Urology*; 43:15, 697, 1994.
- 27- Montorsi F; Guazzoni G. Patient partner satisfaction with semirigid genile prothesis Peyronie`s disease 5 years followup study. *J Urol*; 150:188, 1993.
- 28- Brock G; Kadioghi A; Lue TF. Peyronie`s disease a modified treatment, *Urology*; 42:300, 1993.
- 29-Primus G. Orgotein in the treatment of plastic induration of the penis (Peyronie`s disease). *Int Urol Nephrol*; 25:169, 1993.
- 30- Faerber GJ; Konnak W. Results of combined Nesbit penile application with plaque Incision and placement of dacron patch in patients with severe Peyronie`s disease. *J Urol*; 149:1319, 1993.
- 31- Castillo RT. Laser vaporization of Peyronie`s plaque. *Laser Surg Med*; 13:246.(1993).
- 32- Asis M. Propóleos un valioso producto apícola. Centro de Información y

Documentación Agropecuaria. Habana, CIDA, 1989.

- 33- Asis M. Propóleo el oro púrpura de las abejas. Centro de Información y Documentación Agropecuaria Habana CIDA 1989.
- 34- Garzón C. El uso de propóleos en la giardiasis intestinal. Informe técnico, 1989.
- 35- Tamburini O; Della Sala M. Functional magnetic resonance of Peyronie`s disease in the chronic stable phase. Radiol Med Totino; 86:851, 1993.
- 36- Amin Z; Potel V; Fredman EP. Colour doppler and duplex ultraound assessment of Peyronie`s disease in impotent men. Br J Radiol; 66:398, 1993.

ESTUDIO DE DOSIS CON PROPÓLEO EN LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE

- 1- Smith D. General Urology. Peyronie`s disease 11 ed. Pag.546, 1984.
- 2- Smith D. Induración plástica del pene (Enfermedad de Peyronie). Urología General 7m. Pag.438, 1980.
- 3.- Ralph BJ; Maudian W. Peyronie`s disease immunologic cause. London 22 Congress Soc Int Urology, 1991.
- 4.- Somers KD. Isolation and characterization of collagen Peyronie`s disease. J Urol; 141, 1989.
- 5- Ludwig O. Evaluation of conservative therapeutic approaches to Peyronie`s disease. Urol Nephrol; 23:589, 1991.
- 6- Kelami A. Treatment of morbus Peyronie`s-how I do it. Int Urol Nephrol; 23:589, 1991.
- 7- Marini RO. The Peyronie`s disease. Our Experience. Minerva Chir; 45-47, 1990.

- 8- Ianev V. The conservative treatment of Peyronie's disease with Orgotein. *Khirurgiia*; 62:52, 1989.
- 9- Cereminas MB. Hypersensitivity reaction after Orgotein (superoxide dismutase) administration. *Allergol Immunopathol*; 18:297, 1990.
- 10- Cubar MK. Injerto libre de fascia temporal en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie. *Urol*; 145:772, 1991.
- 11- Benson B Jr. Interferon alpha 2-3 in the treatment of Peyronie's disease 29 Congreso de Urología. Sevilla, 1991.
- 12- Bisani E; Austoni E. Medical therapy and radical surgery in the treatment of Peyronie's disease. Institute of Urology. University of Milan. Italia, 1990.
- 13- Dittman BJ. Radiotherapy of induration penis plastic. *Bildgebung*; 58 (Suppl.I):50, 1991.
- 14- Treiber V. Surgical treatment of Peyronie's disease. *Urol Ine*; 47: 240, 1991.
- 15- Nanisch N. Microsurgical, neuroprotective plaque isolation in plastic penile induration. *Urologe* ; 30:249, 1991.
- 16- Devine O.J. Jr. Surgical Treatment of Patients with Peyronie's Disease. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 370:64, 1991.
- 17- Mufti CR. Corporeal application for surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol*; 144:281, 1990.
- 18- Duncac ME. Regulation of proliferation and biosynthetic activities of culture of human Peyronie's disease fibroblast by interferons alpha. *Betagama Scand J Urol Nephrol*; 25: 89, 1991.
- 19- Ianev V. The surgical treatment of Peyronie's disease by Nesbit's technique. *Khirurgiia (Sofia)*; 42:39, 1989.
- 20- Zanollo A; Benetta G. Prosthetic implants for penile induration. *Arch Ital*

- Urol Nephrol Androl; 62:351, 1990.
- 21- Yi Nong. Resolution real time ultrasound in Peyronie's disease. *Ultrasound Med*; 6:67, 1987.
- 22- Mantovani AE. Erectile complications after radicale surgery for penile plastic induration. *Arch Ital Urol Androl*:6.601. 1994.
- 23- Ganabathi K; Dmochowski R. Peyronie's disease, surgical treatment based in penile rigidity. *J Uro*; 153:662, 1995.
- 24- Rodriguez CI; Karim AB; Results of radiotherapy and vit. E in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Radiol. Oncol Biol Phys*; 31:517, 1995.
- 25- Levine L.A; Merrick PH; Lec RC. Intralesional Verapamil Injection for the treatment of Peyronie' disease. *J Urol*; 151:1.522, 1994.
- 26- Moriel E;Grinwold A. Vein grafting of tunical incision combined with contralateral application in the treatment of Penile curvature. *Urology*; 43:15, 697, 1994.
- 27- Montorsi F. Guazzoni G. Patient partner satisfation with semi rigid penile prosthesis for Peyronie's disease 5 years folowup study. *J Urol*; 150:188, 1993.
- 28- Brock G; Kadioghi ATF. Peyronie's disease: a modified treatment. *Urology*;42:300, 1993. ,
- 29- Primus G. Orgotein in the treatment of plastic induration of the penis (Peyronie's disease, *Int. Urol. Nephrol.*, 25_169, 1993.
- 30- Faerber GJ; Konnak W. Results of combined Nesbit penile application with plaque incision and placement of dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. *J Urol*;149:1.319, 1993.
- 31- Castillo RT. Laser vaporization of Peyronie's plaque. *Láser Surg. Med.* ,

13:246, 1993.

- 32- Fuentes A. Aplicación del Interferón en pacientes con enfermedad de la Peyronie. Tesis de grado de Especialista de Primer grado en Urología. La Habana. Instituto Superior de Ciencias Médicas, 1995.
- 33- Fragas R. Enfermedad de Peyronie y Sexualidad. Tesis para el grado Master en Sexología. Cenesex. 1999.
- 34- Gholami SS; Lue TF. Peyronie's disease. Urol Clin North Am; 28(2): 28:377, 2001.
- 35- Andrews HO; Al-Akraa M; Pryor J.P. The Nesbit operation for Peyronie's disease: an analysis of the failure. BJU Int ;87(7), 658, 2001.
- 36- Brake M; Loertzer H; Horsch R. Treatment of Peyronie's disease with local interferon – alfa 21. BJU Int; 87(7): 654-7, 2000.
- 37- Knoll LD. Use of porcine small intestinal submucosal graft in surgical management of Peyronie's disease. Urology; 57(4): 53-7, 2001.
- 38- Chahal R; Gogoi NK; Sundaram SK. Corporal application for penile curvature caused by Peyronie's disease: the patients perspective. BJU Int mar;87(4): 352-6, 2001.
- 39- Frede T, Hatzinger R. Ultrasound in endourology. Endourol; 15(1): 3-16, 2001.
- 40- Colombo F; Nicola M. Peyronie's disease: ultrasonographic follow-up of ESWT. Arch Ital Urol Androl; 72(4): 388-91, 2000.
- 41- Mirone V; Palmieri A; Granata AM. Ultrasound-guided ESWT in Peyronie's disease plaques. Arch Ital Urol Androl; 72(4): 384-7, 2000.
- 42- Lamprakopoulos A; Zorzos I; Lykourinas M. The use of Betamethasone and Hyaluronidase injections in the treatment of Peyronie's disease. Scand J

- Urol Nephrol;34(6): 355-60, 2000.
- 43- Helstrom WJ; Reddy S. Application of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. J Urol; 163(5): 1445-7, 2000.
- 44- Kadioglu A;Tefekli H; Koksal T. Treatment of Peyronie's disease with oral Colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. Int J Impot Res, 12(3): 169-75, 2000.
- 45- Friedrich MG; Noldus J; Fernández S. Postoperative function and aspects of quality of life after Schroder-Essed technique of penile straightening. Urologue Asep; 39(5):440-5, 2000.
- 46- Astorga R; Cantero O;Contreras D. Intralesional recombinant interferon Alpha 2b in Peyronie's disease. Arch Esp Urol; 53(7):665-7, 2000.
- 47- Infante R. Experiencia del tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Peyronie: 3 modalidades. Tesis de grado Especialista de 1er grado en Urología, La Habana, Instituto Superior de Ciencias Médicas, 1998.
- 48- Asís M. Propóleos: un valioso producto apícola. Centro de Información y Documentación Agropecuaria. CIDA, La Habana, 1989.
- 49- Asis M. Propóleos: el oro púrpura de las abejas. Centro de Información y Documentación Agropecuaria. CIDA, La Habana, Cuba, 1989.
- 50- Garzón C. El uso de Propóleos en la giardiasis intestinal. Informe Técnico, 1989.
- 51- Lemourt M; Filgueiras E; Rodríguez A. Evaluación clínica del uso del Propóleos en la enfermedad de Peyronie. Arch Esp Urol;51(2):171-176, 1998.
- 52- Amin Z; Potel V;Fredman EP. Colour doppler and duplex ultrasound assesment of Peyronie's disease in impotent men. Br J Radiol;66:1993.

53-Tamburrini O; Della Sala M. Functional magnetic resonance of Peyronie's disease in the chronic stable phase. Radiol Med Torino; 86:851,1993.

ENFERMEDAD DE PEYRONIE. EVALUACIÓN DE TRES MODALIDADES TERAPÉUTICAS: PROPÓLEO, LÁSER Y PROPÓLEO + LÁSER.

- 1) Smith D. General Urology. Peyronie's disease 11 ed. Pag.546, 1984.
- 2) Smith D. Induración plástica del pene (Enfermedad de Peyronie). Urología General, (7ªed), Pág. 438, 1980.
- 3) Fragas R. Enfermedad de Peyronie y Sexualidad. Tesis para el grado Master en Sexología. CENESEX, 1999.
- 4) Lemourt M; Filgueiras E; Rodríguez A. Evaluación clínica del uso del propóleo en la Enfermedad de Peyronie. Arch Esp Urol; 51: 171,1998.
- 5) Lemourt M;Filgueiras E; Rodríguez A. Propóleo y Enfermedad de Peyronie. Arch Esp Urol 56(7): 805, 2003.
- 6) Lemourt M; Rodríguez A; Bordonado R. Estudio de dosis con propóleo en la Enfermedad de Peyronie. Arch Esp Urol; 56(7): 814, 2003.
- 7) Mirone V; Palmier A;Granata AM. Ultrasound-guided ESWT in Peyronie disease plaques. Arch Ital Urol y Androl;72: 384, 2000.
- 8) Yi Nong C. Resolution Red Time Ultrasound in Peyronie's disease. Ultrasound Med;6: 67, 1987.
- 9) Asis M. Propóleo un valioso producto apícola. La Habana. Centro de Información y Documentación Agropecuaria. CIDA, 1989.
- 10) Asis M. Propóleo el oro púrpura de las abejas. La Habana. Centro de información y Documentación Agropecuario. CIDA, 1999.

- 11) Brock GKA; Diogni ATF. Peyronie's disease modified treatment. *Urology*; 42: 300, 1993.
- 12) Yi-Nong C y cols. High Resolution Real Time Ultrasound in Peyronie's disease. *J Ultrasound Med*;6: 67, 1987.
- 13) Frede T; Hatzinger R.. Ultrasound in Endourology. *Endourol*; 5: 3, 2001.
- 14) Garzón C. El uso de propóleos en la giardiasis intestinal. Informe técnico, 1989.
- 15) Ianev V. The surgical treatment of Peyronie's disease by Nesbit's technique. *Khirurgiia (Soffia)*; 42: 39, 1982.
- 16) Kadioglu A; Tefekli H; Korsal T. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. In *J Impot Res*;12: 69, 2000.

SE REVISARON ADEMÁS 144 BIBLIOGRAFÍAS COMPLEMENTARIAS

ANEXO 1. PLANILA DE REOLECCIÓN DE LOS DATOS.

Historia Clínica Personal (1)

No.Orden_____

Nombre y Apellidos:

Dirección:

Teléfono: _____

Edad:_____ Raza:_____ Dosis Propóleo:_____

Fecha de inclusión: _____ Fecha de

terminación:_____

Interrogatorio:

Tiempo de comienzo de la enfermedad:_____

Dirección de la incurvación:_____ Dolor: SI NO

Ángulo de la curvatura:

Pre tratamiento:_____ Post.

tratamiento:_____

Examen físico:

Medición Placa:

Pre tto.:_____ Post.tto:_____

Examen ecográfico:

Medición placa:

Pre tto._____ Post. tto_____

Historia clínica: 2

EVOLUCIÓN:

1ra Reconsulta:

Fecha: _____ Curvatura pene(estado) _____

Dolor: _____ No. Ciclo Propóleo: _____

Fecha de realización

pruebas: _____

Observación: _____

2da Reconsulta:

Fecha: _____ Curvatura pene(estado) _____

Dolor: _____ No. Ciclo Propóleo: _____

Fecha de realización

pruebas: _____

Observación: _____

3ra Reconsulta:

Fecha: _____ Curvatura pene(estado) _____

Dolor: _____ No. Ciclo Propóleo: _____

Fecha de realización

pruebas: _____

Observación: _____

4ta Reconsulta:

Fecha: _____ Curvatura pene(estado) _____

Dolor: _____ No. Ciclo Propóleo: _____

Fecha de realización

pruebas: _____

Observación: _____

5ta Reconsulta:

Fecha:_____ Curvatura pene(estado)_____

Dolor:_____ No. Ciclo Propóleo:_____

Fecha de realización

pruebas:_____

Observación:_____

6ta Reconsulta:

Fecha:_____ Curvatura pene(estado)_____

Dolor:_____ No. Ciclo Propóleo:_____

Fecha de realización

pruebas:_____

Observación:_____

Concluido: _____

Excluido: _____

ANEXO 2. Metodología y dinámica de la consulta ambulatoria donde fueron atendidos todos los pacientes durante los periodos de estudio, evaluación y tratamiento de estos grupos de estudio.

Los pacientes llegaban a la consulta remitidos de los servicios de Urología de diferentes hospitales de Ciudad Habana a una consulta especializada de Enfermedad de Peyronie en el servicio de Urología del Hospital "Freyre de Andrade".

Se les realizaba interrogatorio, definiendo y puntualizando edad, fecha de comienzo de la enfermedad, dirección de la curvatura, sensibilidad de la placa fibrosa y/o pene, algún antecedente importante familiar o personal y, en los últimos grupos de estudio, alguna situación o experiencia previa, 1 o 2 años anteriores a percatarse de la curvatura de stress intenso, problemas personales, sociales, familiares, laborales o de cualquier índole que pudieran haberle producido un gran impacto sicosomático.

Posteriormente se procedía al examen físico donde, después de precisar las características de la placa fibrosa en cuanto a consistencia, delimitación, sensibilidad, localización y finalmente, medición con cinta métrica de la placa fibrosa peneana, en cuanto a largo, ancho y altura, tomando como puntos de medición las partes más grande de la placa en cada medida.

Después se analizaba si el paciente reunía condiciones para ser incluido en el protocolo de estudio correspondiente. Si era incluido, según los criterios establecidos, se anotaban los datos en una historia clínica que se le confeccionaba. Se les entregaba las órdenes de los diferentes complementarios que se indicaban, según el protocolo definido de los diferentes grupos de estudio antes y después del tratamiento. Fue común para todos el Ultrasonido (US) de pene donde posteriormente describían la localización y las medidas ecográficas, tomando largo, ancho y altura de la placa fibrosa, como se había realizado en la medición física.

En dos grupos fue común darles un cartón de igual medida y consistencia, a cada paciente donde debían hacer una plantilla del pene en erección, pre y

post tratamiento, donde pudiera visualizarse la curvatura peneana con vistas a medir los ángulos de incurvación en los dos momentos.

Otros complementarios fueron RX Simple de pene, indicado en el primer trabajo investigativo. Se consideró posteriormente que no había sido útil en el diagnóstico como complementario y se abandonó su indicación en estos pacientes.

Finalmente pruebas inmunológicas humorales y tisulares para evaluación de su sistema inmunológico, con resultados fueron muy interesantes.

Una vez realizados estos complementarios el paciente acudía a su 2da consulta donde, después de evaluar los exámenes complementarios, se les prescribía Propóleo en polvo en dosis de 300 o 900 mgs., según el protocolo de estudio correspondiente, durante 6 meses, en ayunas, sin ingerir ningún alimento hasta una hora después de tomarse el propóleo.

Durante el tiempo de tratamiento eran vistos en consulta externa mensualmente hasta finalizar los 6 meses de tratamiento. Posteriormente a este tiempo, se repetían los mismos análisis y/o maniobras que se habían realizados antes de comenzar las terapéutica y cuando los tenían realizados y se completaba todo el grupo se analizaban estos datos con el especialista en Bioestadística.

A todos los pacientes, una vez confirmado que tenían o no la enfermedad de Peyronie, independientemente que fueran o no incluidos en los protocolos de estudio, se les daba una amplia información sobre esta enfermedad, su historia, su clínica y su fisiopatología, tratamientos utilizados y actuales, los que se encuentran en fase de investigación, así como sus resultados positivos o negativos.

A los pacientes incluidos en el estudio, se les entregaba el modelo del Consentimiento Informado, en el cual se le explicaba todo referente a la

Enfermedad, todo el procedimiento de estudio a realizar, complementarios, imaginología, etc. y si estaba de acuerdo, se firmaría.

Una gran cantidad de pacientes, una vez terminada el estudio, quedaban con tratamiento, siendo evaluados cada 2 o 3 meses en esa misma consulta.

Material utilizado en consulta:

Cinta Métrica

Regla graduada en cms.

Semicírculo graduado

Pie de Rey

Cartones encuadrados para plantilla de pene

Modelaje de historia clínica, complementarios confeccionado para la consulta.

ANEXO 3: Metodología de preparación del Propóleo utilizado en la investigación:

1- Se purifica la materia prima según patente cubana 21875 de la Academia de Ciencias de Cuba.

2- Eliminación de la cera antes de comenzar el proceso extractivo.

3- Diluciones consecutivas alcohólicas y acuosas, repetidas hasta agotar cada muestra, primero la acuosa y después la alcohólica.

4-Preparación de una mezcla en las proporciones correspondientes.

5- Liofilizado de la mezcla de ser necesario, si no en estufa secado al vacío a una temperatura no mayor de 60 grados. El polvo obtenido tendrá la ventaja de:

a) contener la mayor cantidad de principios activos.

b) ser soluble en cualquier solvente.

c) ser fácilmente almacenable (los extractos purificados concentrados se pueden almacenar por largo tiempo, con prueba de estabilidad útil de 11 años).

6- Con los extractos purificados se hacen diferentes formulaciones, más de 15 incluyendo, cápsulas Propóleo (200 mgs. fracción alcohol+ 100 mgs fracción acuosa exc.csp.500 mgs.de Carbonato de Mg. y talco especial para tabletas.)

**ANEXO 5. REGISTRO GENERAL DE PACIENTES Y ENTREGA MENSUAL
DE PROPÓLEO A PACIENTES EN PROTOCOLO DE ESTUDIO.**

No..	Nombre	1er mes	2do mes	3er mes	4to mes	5to mes	6to mes
------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

ANEXO 6. MODELO DE ULTRASONIDO

Paciente: _____

NO. Orden: _____ **Fecha:** _____

Edad: _____ **Raza:** _____

Datos Clínicos: _____

US de pene (Localizar y Medir Placa de Peyronie)

Firma

ANEXO 7. Enfermedad de Peyronie e Inmunología

REGISTRO GENERAL DE PACIENTES

No.	Fecha inicio	Nombre	Med. física pre tratamiento.	Med. física post tratamiento	Med. US pre tratamiento.	Med. US post tratamiento.

ANEXO 8. TABLA DISTRIBUCIÓN DE LAS OBSERVACIONES INMUNOLÓGICAS, SEGÚN VALORES DE REFERENCIAS ESPECIFICOS Y ETAPA

C3 AL INCIO	C3 AL FINAL				TOTAL	
	0,9 – 1,8 (NORMAL)		> 1,8 (ALTO)		No	%
	No	%	No	%		
< 0,9 (BAJO)	1	40,0	4	13,3	16	53,3
0,9 8(NORMAL)	1	33,3	4	13,3	14	46,7
TOTAL	2	73,3	8	26,7	30	100,0

FUENTE: Investigación

Nota % sobre el total de cada columna

Probabilidad Exacta de Fisher unilateral = 0,552

Z= 0,488; p= 0,3128

ANEXO 9. Modelo de encuesta sobre bienestar con tratamiento de Propóleo.

- Edad
- Raza
- Tiempo de comienzo de la enfermedad:
- Sintomatología antes del inicio del tratamiento (primera consulta).
- Curvatura.....
- ¿Cuándo comenzó a sentir mejoría del pene, después de haber comenzado el tratamiento con propóleo?.
- Que considera, mejoría del pene o no mejoría.
- Que sintió después de terminar el último ciclo: relacionado con el pene, mejoría o no.
- Si mejoró, ¿qué considera como mejorado?.
- Se sintió satisfecho, muy satisfecho o no satisfecho con el tratamiento.

ANEXO 10. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

El que suscribe al final de este documento:

_____ está de acuerdo en participar en la investigación que se realiza para el tratamiento de la enfermedad del Peyronie con cápsulas de propóleo.

Este estudio conlleva realizarme una serie de investigaciones que requieren toma de muestra de sangre, ultrasonidos en el pene, examen de los genitales para la definición de la placa fibrosa en el pene que define la enfermedad, además de asistir a una serie de consultas durante 6 meses como mínimo y acudir al Departamento de Propóleo del Hospital "Gral. Freyre de Andrade" a buscar el medicamento.

Todo esto requiere que me movilice múltiples veces a diferentes lugares y sobre todo al hospital "Gral. Freyre de Andrade" para asistir a las consultas médicas mensualmente y al departamento de Propóleo a recoger la dosis indicada y esto generalmente no coinciden ambas cosas en horario, pues ese departamento trabaja durante la mañana y el médico tiene la consulta en la tarde.

Para dar mi consentimiento, he recibido una amplia explicación de mi médico Dr. Manuel Lemourt Oliva quien me ha informado que:

1- Tengo diagnóstico de enfermedad de Peyronie que consiste en una lesión en el pene que se manifiesta con incurvación peneana en la erección y dolor, con dificultad, en mayor o menor grado, para el coito, lo que puede implicar alteraciones de la esfera síquica.

2- Que en investigaciones anteriores se ha demostrado la mejoría clínica y ecográfica de los pacientes tratados con Propóleo.

3- Esta enfermedad, a pesar de ser tan antigua, se desconoce exactamente cual es el mecanismo fisiopatológico de producción, por tanto no existe un tratamiento curativo hasta ahora. Actualmente existen muchas investigaciones al respecto tratando de encontrar una curación. Este medicamento natural (Propóleo) se encuentra aún en investigación con relación a sus propiedades farmacológicas aplicadas a la enfermedad de Peyronie.

4- Los tratamientos con Propóleo no tienen descrito toxicidad ni reacción alérgica como tal, no obstante no estoy exento que esto pueda producírmelo lo cual debo informarlo inmediatamente a mi médico.

5- Se respetará la confidencialidad de la información referente a mi persona y al publicarse el trabajo concluido no se revelarán mis datos personales.

6- Que mi consentimiento de participar en el protocolo actual de investigación es absolutamente voluntario y una vez integrado al grupo de estudio estoy en la deber de acudir a las consultas programadas mensualmente, a recoger el medicamento, asistir a los lugares necesarios cuantas veces sea necesario para realizar los estudios pertinentes independientemente del lugar y hora que sea.

7- Que en cualquier momento puedo retirarme del estudio sin que sea necesario explicar las causas, solo informar al médico sobre esta decisión..

8- Estoy de acuerdo que se me excluya del estudio si cometo alguna indisciplina que ponga en peligro los resultados satisfactorios de esta investigación, como sería el no cumplimiento estricto del tratamiento,

ausencias a las reconsultas, etc., sin que esto afecte mis relaciones con mi médico y todo el personal relacionado con esta investigación.

Y para que así conste y por mi libre voluntad firmo el presente Consentimiento Informado junto con el médico que me ha dado las explicaciones.

Paciente

Médico

Fecha: _____