

TRATAMIENTO TÓPICO EN LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Artículo de revisión

TOPICAL THERAPY FOR ERECTILE DYSFUNCTION

Revision article

Dres. Becher, E.; Mc Vary K.*; Momesso A.; Borghi, M. L.; Montes de Oca, L.

RESUMEN: *Dentro de las alternativas terapéuticas locales para el manejo de la disfunción eréctil, los fármacos de aplicación tópica son atractivos para los pacientes. En este trabajo se describen aquellos fármacos que fueron estudiados clínicamente en la literatura y se hace hincapié en la experiencia de los autores en el uso de Alprostadil. Existen pruebas suficientes para indicar que el Alprostadil en fórmula tópica, cuando está acompañada de mejoradores de la penetración tisular, produce cambios hemodinámicos en el cuerpo cavernoso similares a los obtenidos luego de la inyección intracavernosa. Su utilidad en la práctica clínica deberá ser comprobada con estudios clínicos adecuados.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 66, Nº 3, Pág. 97, 2001)

Palabras clave: Disfunción eréctil; Tratamiento tópico.

SUMMARY: *Among other local pharmaceutical treatment modalities for the management of erectile dysfunction, topical formulations are appealing options for many patients. This paper reviews the clinical research in the area with a special emphasis in the author's experience with topical Alprostadil. There is enough evidence supporting that topical Alprostadil produces similar hemodynamic changes in the corpus cavernosum compared to that observed after intracavernosal injection. The usefulness of topical formulations in the management of erectile dysfunction needs to be further studied with extensive clinical trials.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 66, Nº 3, Pág. 97, 2001)

Key words: Erectile dysfunction; Topical treatment

Centro de Diagnóstico Urológico. Buenos Aires, Argentina.
* Dept. of Urology, Northwestern University Chicago, IL,
USA.

Correspondencia: Edgardo F. Becher
Av. Córdoba 2424 (1120) Buenos Aires, Argentina
Tel: 4964-2424 / Fax: 4964-0200
e-mail: ebecher@edu.com.ar

Trabajo galardonado con el Premio
"Doctor Luis E. Pagliere - 2000"

INTRODUCCIÓN

Las inyecciones intracavernosas de drogas vasoactivas fueron siempre consideradas el "gold standard" dentro de las alternativas terapéuticas para la disfunción eréctil. Constituyen una línea terapéutica establecida, con un alto índice de éxito, segura y con una muy baja incidencia de complicaciones. Por el otro lado,

cerca del 50% de los pacientes eventualmente discontinúan el tratamiento por varias razones, incluyendo el dolor, miedo a las inyecciones, pérdida de efectividad o de interés^(1,2). Es frecuente que los pacientes pregunten sobre alternativas más "fáciles".

La posibilidad de utilizar tratamientos tópicos es muy atractiva para los pacientes, ya que de todos los tratamientos locales son los más sencillos de administrar y tienen el potencial de evitar los efectos sistémicos e interacciones farmacológicas de los fármacos orales. Hoy en día el tratamiento transcutáneo o tópico todavía no es utilizado fuera de estudios clínicos y constituye una alternativa terapéutica en desarrollo.

Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica crítica al respecto, con especial énfasis en nuestra experiencia en el tema a lo largo de los últimos cinco años.

PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS GENERALES DE LOS AGENTES TÓPICOS

En los últimos años se han logrado muchos avances en el entendimiento de la farmacodinamia y farmacocinética de la utilización de la vía transcutánea. La vía transdérmica es una ruta bien estudiada en la tecnología aplicada a la obtención de niveles plasmáticos constantes como los utilizados en la reposición hormonal, narcóticos o vasodilatadores coronarios, ya sea en forma de parches, cremas o geles. Cuando se intenta aplicar la tecnología transcutánea para obtener la relajación del músculo liso cavernoso, la situación es completamente diferente por los siguientes motivos:

- 1) altos niveles plasmáticos son indeseables;
- 2) el Alprostadil es altamente metabolizado en un solo pasaje por los pulmones;
- 3) las drogas vasoactivas deben alcanzar el tejido cavernoso en forma rápida (en agudo), y con la mayor concentración posible.

La terapia tópica para el tratamiento de la disfunción eréctil se encuentra con un sustrato anatómico y fisiológico único. Existen muchas barreras entre la superficie de la piel peneana y los cuerpos cavernosos. La túnica albugínea es prácticamente imposible de penetrar sin la utilización de una aguja, debido a sus gruesas capas de colágeno. *Borges* intentó saltar el obstáculo realizando una cirugía en la que resecaba una pastilla de albugínea cubriendo el defecto con un parche de vena dorsal profunda del pene⁽³⁾ con el objetivo de identificar la región de piel inmediatamente superior y utilizar esta área para aplicar fórmulas tópicas. Esta idea no progresó probablemente debido a otro difícil obstáculo: la piel.

La piel de por sí es un tejido muy impermeable debido a su capa más superficial, el estrato córneo. Las

células cornificadas del estrato córneo, ricas en queratina, están inmersas en una matriz intercelular compuesta por una bicapa lipídica que hace del pasaje de moléculas a través de ella un verdadero desafío⁽⁴⁾, requiriendo de la utilización de vehículos mejoradores de la penetración dérmica (M.P.D.). Los M.P.D. interactúan con la matriz lipídica haciéndola permeable a la molécula y permitiendo que ésta llegue a la subdermis. A su vez, la subdermis posee una vascularización muy rica que "roba" la medicación hacia la circulación sistémica⁽⁵⁾.

Existen dos problemas con la aplicación tópica de drogas vasoactivas: uno es la permeabilización del estrato córneo, que requiere de la utilización de M.P.D. adecuados, y el otro es la posibilidad de transferir dosis apropiadas de drogas en forma aguda hacia el cuerpo cavernoso.

La mayoría de los vehículos utilizados en el tratamiento tópico son pensados con el objetivo de lograr un pasaje lento y sostenido de drogas como los utilizados en los parches. Para poder alcanzar un pasaje rápido y efectivo, la fórmula deberá contar con el M.P.D. adecuado que le permita penetrar la piel con buena tolerancia (sin irritación), y liberar a la droga del vehículo en el sitio de acción (unión adecuada).

Un M.P.D. eficiente debe cumplir con las siguientes premisas:

- 1) disrupción de la bicapa lipídica;
- 2) interacción con la capa de queratina;
- 3) débil interacción con la molécula;
- 4) todas las acciones reversibles a corto plazo.

Teniendo en cuenta todos estos factores descriptos, cabe preguntarse si es realmente posible que una fórmula tópica pueda producir una erección.

Una posibilidad interesante para llegar al cuerpo cavernoso en forma tópica es a través del cuerpo esponjoso y luego aprovechar las vastas comunicaciones vasculares⁽⁶⁾, ya sea por el sistema venoso circunflejo o en forma directa, para llegar al cuerpo cavernoso; de esta manera, es obvio que se requieran de altas dosis de fármacos para compensar las pérdidas acaecidas en el camino. La vía a utilizar puede ser el epitelio uretral distal o el del glande. Ambos sitios tienen el mismo epitelio córneo estratificado muy delgado y poroso y una estructura dérmica similar, con mínimo tejido subdérmico y ambos están adyacentes al cuerpo esponjoso. Además, la túnica albugínea a nivel distal tiene el menor grosor de toda su extensión.

Los primeros intentos de utilizar la terapia tópica en este campo se llevaron a cabo con el empleo de nitratos orgánicos, *Owen*⁽⁷⁾ y *Núñez*⁽⁸⁾ comunicaron la utilización de una pasta a base de nitroglicerina, el incremento del flujo sanguíneo peneano y algo de tumescencia. Estos efectos locales son críticos, ya que su aplicación en otras partes del cuerpo no producen ningún efecto a nivel peneano. *Cavallini*⁽¹⁷⁾ reportó el uso

de minoxidil al 2% y mostró efectos superiores a la nitroglicerina. En general, los magros resultados obtenidos pueden explicarse por la lentitud en el transporte de las drogas a través de la piel, hecho crítico en este tipo de aplicaciones.

ALPROSTADIL

Farmacocinética: Luego de la administración intracavernosa, intrauretral o tópica se detectan muy bajos niveles plasmáticos de Alprostadil, debido a que la droga se metaboliza localmente y a que en su primer paso por los pulmones es metabolizado el 80%. Los metabolitos son eliminados por la orina. No existen evidencias de tolerancia respecto del efecto vasodilatador de la droga.

Estudios clínicos: Kim y Mc Vary⁽⁹⁾ reportaron los resultados de un estudio Fases I/II en donde un gel de Alprostadil demostró una significativa diferencia versus el placebo en la velocidad del flujo sistólico medido por eco Doppler, con erección rígida comprobada sólo en 2 de 10 pacientes. Durante un estudio doble-ciego con un gel de Alprostadil al 0,2 y 0,4% realizado por nuestro grupo con el vehículo mejorador de la penetración dérmica NexACT®, en 52 pacientes impotentes se observó una diferencia de 66% vs. 39% de respuesta eréctil a favor del fármaco activo que por el pequeño tamaño de la muestra no fue estadísticamente significativa⁽¹⁰⁾. En estos casos, la aplicación fue realizada en el glande, seguida de autoestimulación manual del paciente. La tolerancia local fue excelente, con leve irritación glandelar.

En otro estudio no controlado, en el que se utilizó 500 mg de una fórmula de Alprostadil al 0,4% con vehículo NexACT® (2.000 mcg de Alprostadil) en 10 pacientes prostatectomizados, demostramos cambios similares a los obtenidos luego de la inyección intracavernosa basados en el eco Doppler en el 80% de los pacientes, comprobando que la fórmula efectivamente atraviesa la piel y penetra en el cuerpo cavernoso en concentración suficiente para producir la relajación del músculo liso⁽¹¹⁾.

Con el objetivo de evaluar el potencial efecto y tolerancia en las mujeres antes de permitir a los pacientes su utilización en el hogar, realizamos un estudio de seguridad en 18 voluntarias sanas en las que se les aplicó un gel de Alprostadil al 0,4%⁽¹²⁾. Se les realizó examen ginecológico antes y a las 4 horas de la aplicación, sin observarse signos irritativos, a excepción de un caso con leve sangrado cervical en una región de ectropion del cérvix. No se registraron cambios hemodinámicos. Todas las pacientes presentaron grado variable de ingurgitación de los labios y del clítoris, que junto con una sensación de calor en la zona genital no fue descrito como molesto; de hecho, retrospectiva-

mente podría tener connotaciones beneficiosas en su eventual aplicación para el tratamiento de las disfunciones sexuales femeninas.

Con fines diagnósticos en casos de disfunción sexual femenina hemos realizado estudios de eco Doppler del clítoris antes y después de la aplicación de una crema con Alprostadil al 0,2%, donde se observaron cambios hemodinámicos similares a los obtenidos luego de la estimulación sexual, evidenciando la penetración de la fórmula al cuerpo cavernoso clitorideo y su potencial aplicación en casos de disfunción sexual femenina⁽¹³⁾.

Mc Vary reportó un estudio Fases I/II simple-ciego con una fórmula de Alprostadil utilizando el vehículo M.P.D. SEPA® en dosis de 0,5 mg, 1 mg y 2,5 mg con erecciones clínicas en el 67%, 75% y 67%, respectivamente⁽¹⁴⁾.

Contraindicaciones y precauciones: El Alprostadil no debe utilizarse en pacientes anticoagulados, con discrasias sanguíneas, mieloma múltiple. Los pacientes que tienen tendencia a la trombosis venosa, o hiperviscosidad sanguínea tienen mayor riesgo de priapismo. Estos efectos se explican por la potencial interacción de los prostanoides con la función plaquetaria.

En estudios clínicos con Alprostadil en forma de supositorio intrauretral (MUSE®) se han descrito priapismo y erecciones prolongadas en el 0,1 y 0,3% respectivamente⁽¹⁵⁾. En aplicación intracavernosa el índice es del 0,4 y 4%, respectivamente. Hasta el momento no se ha informado este efecto con la aplicación tópica de Alprostadil.

Efectos adversos: Los efectos sistémicos son muy raros. Los efectos adversos locales son en general moderados y transitorios. Irritación leve del glande y eritema puede verse en hasta el 85% de los pacientes tratados con Alprostadil tópico, pero el índice de discontinuación de los estudios por esta causa no superó al 7%. Cuando el Alprostadil se administra por vía intrauretral la incidencia de dolor peneano, uretral y testicular es del 36, 13 y 5%, respectivamente.

MINOXIDIL

El minoxidil es un agente vasodilatador utilizado escasamente como antihipertensivo y más frecuentemente en forma tópica para el tratamiento de la alopecia. Existen pocos estudios clínicos para su uso en disfunción eréctil.

Farmacocinética: El efecto vasodilatador del minoxidil es causado por su metabolito minoxidil 0 sulfato producido a nivel hepático por la enzima sulfotransferasa⁽¹⁶⁾. Para que una fórmula tópica tuviera efecto, la droga debería llegar al hígado para su meta-

bolismo y luego actuar a nivel local. La absorción sistémica del minoxidil es de alrededor del 2% y tanto la droga como su metabolito son eliminados por la orina.

Estudios clínicos: Cavallini comunicó los resultados de una solución de minoxidil al 2% mostrando una mejor tumescencia medida con RigiScan en comparación con la obtenida con placebo o nitroglicerina⁽¹⁷⁾. También existen reportes con Doppler, pero no hay estudios que demuestren su beneficio en el coito.

Efectos adversos: Los efectos sistémicos son raros cuando se utiliza el minoxidil en forma tópica y se describen sólo en su utilización oral.

PAPAVERINA

La papaverina es un potente relajador muscular que actúa inhibiendo la fosforilación oxidativa del AMPc. Su utilización intracavernosa ha sido extensamente estudiada. Su utilización en terapia tópica cuenta con una experiencia mucho más reducida y no ha superado estudios clínicos preliminares.

Farmacocinética: La absorción sistémica luego de la aplicación tópica de papaverina es menor al 1% comparándola con la administración intravenosa, lo que contrasta con los niveles sanguíneos detectados luego de la administración intracavernosa.

Estudios clínicos: Kim y cols. informaron sobre un estudio simple-ciego Fase I utilizando un gel de papaverina al 7%, 15% y 20% aplicado al periné y escroto de 20 pacientes y observaron sólo 3 erecciones completas⁽¹⁸⁾.

Efectos adversos: Si bien no existen estudios clínicos extensos para evaluar los efectos adversos en gran escala, es sabido que inyectada en forma intracavernosa es bien tolerada, habiéndose descrito la hepatotoxicidad⁽¹⁹⁾ (todos los derivados opiáceos son potencialmente colestáticos) y la fibrosis peneana que sería poco probable con su uso tópico.

NITROGLICERINA

La utilización de nitroglicerina tópica es un tratamiento estándar en el manejo del angor inestable. Su principal mecanismo de acción radica en su poder vasodilatador tanto a nivel arterial como venoso.

Farmacocinética: Los sistemas de administración de nitroglicerina están diseñados para proveer una liberación continua y controlada a través de la piel. El rango de liberación de la droga es directamente proporcional al área de exposición. La vida media es de 3

minutos y se metaboliza en el hígado, en los eritrocitos y en la pared vascular.

Estudios clínicos: Owen⁽⁷⁾ reportó un estudio doble-ciego utilizando una pasta de nitroglicerina al 2% aplicada en el cuerpo peneano en 30 pacientes. Los resultados no fueron estadísticamente significativos diferentes del placebo. La cefalea fue común, pero desarrolló tolerancia con el tiempo. Heaton⁽²⁰⁾ demostró un incremento en el diámetro de las arterias cavernosas medidas durante el eco Doppler. Los estudios con pacientes en sus casas son limitados; Núñez⁽⁸⁾ comunicó 3 casos exitosos con nitroglicerina al 2%; Sonksen⁽²¹⁾ presentó una respuesta clínica en 12 de 17 lesionados medulares.

Efectos adversos: El más común es la cefalea y le siguen la taquicardia, las náuseas y los vómitos.

CONCLUSIONES

Los avances en el entendimiento de la farmacología y de los nuevos sistemas de administración de drogas constituyen una tecnología en evolución que es potencialmente útil en el tratamiento de la disfunción eréctil. La asociación de mejoradores de la penetración dérmica a la fórmula permite la transferencia de droga en agudo a través de la piel hacia el cuerpo esponjoso y de ahí aprovechando las comunicaciones vasculares para llegar al cuerpo cavernoso, con las ventajas de su seguridad, buena tolerancia y facilidad de administración.

En la era de los tratamientos orales, las terapias tópicas, aún en desarrollo, tienen la potencialidad de ocupar un lugar dentro del arsenal del especialista, ya que no todos los pacientes responden ni son candidatos a los fármacos orales disponibles y la eventual asociación de una terapia local con otra oral sólo tiene la potencialidad de ayudar a un grupo de pacientes antes de pasar a terapias más invasivas.

La función del especialista va a desempeñar un rol protagónico en el futuro cercano cuando cada vez se cuente con más alternativas terapéuticas, pudiendo orientar a los pacientes en forma idónea para elegir la terapia o secuencia de terapias más adecuada para cada caso en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerber, G.S.; Levine, L.A.: Pharmacological erection program using prostaglandin E1. *J. Urol.*, 137: 829; 1987.
2. Lakin, M.M.; Montague, D.K.; Medendorp, S.V. y col.: Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J. Urol.*, 143: 1138; 1980.
3. Borges, F.D.: A new approach to the pharmacological treatment for impotence. *Int. J. Impot. Res.*, 6 (3):137; 1994.

4. Gurny R.; Teubner, A.: Dermal and transdermal drug delivery: new insights and perspectives. Stuttgart: Wiss. Verl-Ges., 1993.
5. Maibach, H.I.; Feldman, R.J.; Milby, T.H.: Regional variation in percutaneous penetration in man. *Arch. Environ. Health*, 23: 208; 1971.
6. Wolfson, B.; Pickett, S.; Scott, N.E. y col.: Intraurethral prostaglandin E2 cream: a possible alternative treatment for erectile dysfunction. *Urology* 42: 73; 1993.
7. Owen J.A.; Saunders F.; Harris C.; Fenemore J. y col.: Topical nitroglycerin: a potential treatment for impotence. *J. Urol.*, 141: 546; 1989.
8. Núñez B.D.; Anderson D.C.: Nitroglycerin ointment in the treatment of impotence. *J. Urol.*, 150: 1241, 1993.
9. Kim E.D.; Mc Vary K.T.: Topical Prostaglandin E1 for the treatment of erectile dysfunction. *J. Urol.*, 153 (6): 1828; 1995.
10. Becher E.F.; Momesso A.; Borghi M.O. y col.: Topical prostaglandin E1 (PGE1) for erectile dysfunction. *J. Urol.*, (a) 155 Suppl. 296A, 1996.
11. Becher E.F.; Borghi M.O.; Momesso A. y col.: Penile hemodynamic findings with a new topical formulation of Alprostadil. *J. Urol.*, 159 N° 5, Suppl. 239, 1998.
12. Becher E.F.; Cohen Sabban H.; Momesso A. y col.: Estudio de seguridad en mujeres con un gel de prostaglandina E1 para la disfunción eréctil. Proceedings of the IV Latin American Meeting on Impotence Research. Linares, Chile. Abstract L25 p. 41, 1997.
13. Becher E.F.; Bechara, A.; Casabé, A.: Topical Alprostadil produces significant clitoral hemodynamic changes. *J. Urol.*, 166: 906, Suppl. 2000.
14. Mc Vary K.T.; Polepalle S.; Riggi S. y col.: Topical PGE-1/SEPA gel for the treatment of erectile dysfunction. *J. Urol.* (en prensa).
15. Padm-Nathan H.; Hellstrom W.; Kaiser F. y col.: Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral Alprostadil. *N. Engl. J. Med.*, 336: 1, 1997.
16. Mc Call J.M.; Aiken J.W.; Chidester C.G. y col.: Pyrimidine and triazine 3-oxide sulfates: a new family of vasodilators. *J. Med. Chem.*, 26: 1791, 1983.
17. Cavallini G.: Minoxidil versus nitroglycerin: a prospective double-blind controlled trial in transcuteaneous erection facilitation for organic impotence. *J. Urol.*, 146: 50, 1991.
18. Kim E.D.; El-Rashdy R.; Mc Vary K.T.: Papaverine topical gel for treatment of erectile dysfunction. *J. Urol.*, 153: 361, 1995.
19. Levine S.B.; Althof S.E.; Turner L.A. y col.: Side effects of self administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J. Urol.*, 141: 54, 1989.
20. Heaton J.P.; Morales A.; Owen J. y col.: Topical glycerylnitrate causes measurable penile arterial dilation in impotent men. *J. Urol.*, 143: 729, 1990.
21. Sonksen J.; Biering-Sorensen F.: Transcutaneous nitroglycerin in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured. *Paraplegia*, 30: 554; 1992.