

Estabilización de la prostaglandina E1 (PGE1) para el tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente

Stabilization of prostaglandin E1 (PGE1) for adjuvant treatment of
intermittent claudication

Ariel Emilio Cortés Martínez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1169-9086>

Sahir Camilo Basto Fajardo¹ <https://orcid.org/0000-0002-7036-610X>

Santiago Pardo Villamil¹ <https://orcid.org/0000-0002-2614-8738>

Ingrid Katherine Rojas Cabrera¹ <https://orcid.org/0000-0002-1225-3617>

Carmen Elisa Becerra Huertas² <https://orcid.org/0000-0002-4325-652X>

¹Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

²Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bogotá D. C., Colombia.

*Autor para la correspondencia: ariel.cortes@javeriana.edu.co

RESUMEN

Introducción: En el tratamiento de la claudicación intermitente se pueden aplicar medidas farmacológicas entre las cuales se encuentra la prostaglandina E1 que produce un efecto vasodilatador en los pacientes. La forma de presentación farmacológica implica un enorme reto para mantener estable la molécula en el producto terminado ya que existen pequeñas impurezas que pueden llevar a efectos no deseados.

Objetivo: Analizar la estabilidad de la prostaglandina E1 para el tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en las ampollas con sistema *one point cut* y tapones de caucho en viales.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura sobre estudios clínicos en los que se usaba el medicamento Alprostadil (nombre farmacéutico de la prostaglandina E1) y que avalaran su capacidad de respuesta. Luego, se revisó la farmacotecnia y la farmacodinamia de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración y el efecto de este sobre el

organismo. Finalmente, se revisaron los artículos que abordaran la conservación, transporte y manejo como medicamento termolábil de uso frecuente en el ámbito hospitalario.

Conclusiones: La prostaglandina E1 ha mostrado ser una alternativa y complemento al tratamiento no invasivo de la claudicación intermitente. El tratamiento con Alprostadil, específicamente, contenido en las ampollas con sistema *one point cut*, según el protocolo establecido, ofrece seguridad a los pacientes y produce una notable mejoría en la calidad de vida percibida en la enfermedad arterial oclusiva a diferencia del uso de tapones de caucho en viales, debido a los riesgos de contaminación por la interacción entre sus componentes con la molécula activa del medicamento.

Palabras clave: farmacología; medicamento; prostaglandina; Alprostadil; enfermedad arterial oclusiva; vasodilatación; impurezas; seguridad.

ABSTRACT

Introduction: In the treatment of intermittent claudication some pharmacologic measures can be used and among them is prostaglandin which produces a vasodilatory effect in patients. The pharmacologic presentation's way implies a big challenge to keep the molecule stable in the final product, since there are small impurities that can lead to undesired effects.

Objective: Analyze the stability of prostaglandina E1 for the adjuvant treatment of intermittent claudication in ampoules with *onepointcut* system and rubber stoppers.

Methods: It was made a review of the literature on clinical studies in which it was used the drug Alprostadil (pharmaceutical name of prostagladina E1) and that backed up its response's capacity. Then, it was reviewed the pharmacotechnics and the pharmacodynamics of its action mechanisms and the relation between the concentration and the effect of it in the organism. Finally, the articles on conservation, transportation and management as thermolabile drug of frequent use in the hospital field were reviewed.

Conclusions: Prostaglandin E1 has proved to be an alternative and a complement to the non-invasive treatment of intermittent claudication. The specific treatment with Alprostadil in ampoules with *onepointcut* system offers according to the established protocol security to the patients and produces a notable improvement in the quality of life in occlusive arterial disease; in contrast to the use of rubber stoppers, due to the risks of contamination by the interaction among its components with the active molecule of the drug.

Keywords: Pharmacology; drug; prostaglandin; Alprostadil; occlusive arterial disease; vasodilation; impurities; safety.

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 21/08/2020

Introducción

La enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) o arteriopatía oclusiva periférica, cuyo síntoma primario es la claudicación intermitente la causan, generalmente, las lesiones obstructivas hemodinámicamente significativas de los vasos aortoiliacos, femoropoplíteos e infrapoplíteos y se presenta en la población mayor de 50 años. La prevalencia de la enfermedad sintomática aumenta con la edad y afecta aproximadamente al 4,7 % de las mujeres y al 4,0 % de los hombres en poblaciones mayores de 40 años.⁽¹⁾ De los pacientes que presentan claudicación intermitente cerca del 20 % empeorará sus síntomas entre los dos y siete años de seguimiento.⁽²⁾ La incidencia acumulada de amputación a cinco años es baja, cerca del 1 %, pero la claudicación intermitente es un marcador de aterosclerosis generalizada y por lo tanto un indicador asociado con el riesgo aumentado de muerte prematura.⁽³⁾ Los principales factores de riesgo de la EOAP son edad, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia.

El diagnóstico de la EAOP es clínico y se realiza a través de anamnesis detallada, examen físico completo, con énfasis en el sistema vascular y en especial los pulsos periféricos. El método diagnóstico no invasivo de elección es la ultrasonografía Doppler. Adicionalmente, se usa el índice de Yao, que se caracteriza por ser el índice tobillo/brazo, definido como el resultado del cociente entre la presión sistólica del tobillo y la presión sistólica en el brazo. Como se trata de un trastorno crónico y progresivo, se han desarrollado varias clasificaciones para su sistematización, la primera, ya clásica, es la clasificación de Leriche-Fontaine⁽⁴⁾ y más recientemente la propuesta por Rutherford.⁽⁵⁾

La mayoría de los pacientes con claudicación intermitente estable se tratan de forma conservadora.^(6,7) Existen dos objetivos principales en el tratamiento: retrasar la tasa de la progresión de la aterosclerosis y disminuir la insuficiencia arterial al tratar los síntomas. La reducción de los factores de riesgo de la progresión de la enfermedad es la base del tratamiento médico conservador. El tratamiento antiagregante, principalmente con el ácido acetil salicílico, puede disminuir la incidencia de los eventos cardiovasculares asociados, y es menos efectivas que las terapias conservadoras.⁽⁸⁾

Debido a que en la mayoría de los pacientes con claudicación intermitente no se presenta un alto riesgo de pérdida de las extremidades, el objetivo terapéutico primario es mejorar su desempeño en el ejercicio y su estado funcional. Se demostró que el entrenamiento con ejercicio es un tratamiento muy eficaz para mejorar la actividad física limitada por la claudicación en los pacientes con EAOP.^(8,9) Sin embargo, hay datos que indican, que debido a las limitaciones en la capacidad de entrenamiento o al cumplimiento deficiente, solo el 30 % de los pacientes con claudicación intermitente se llega a beneficiar con el entrenamiento físico.⁽¹⁰⁾ Por lo tanto, se deben aplicar medidas farmacológicas, los denominados fármacos vasoactivos, como una alternativa o tratamientos aditivos como la prostaglandina E1 (PGE1).

El uso de PGE1 se da en especial en la isquemia crítica aguda y crónica (clasificación de Leriche-Fontaine), la cual es una de las enfermedades más frecuentes, que causa dolor isquémico en reposo y lesiones isquémicas de carácter prenecrótico. Los pacientes, generalmente tienen oclusiones producidas por ateromas en aorta-ilíaca, femoropoplítea e infrapoplítea. La isquemia crítica con EAOP generalmente se presenta en diabéticos en el sector femoropoplíteo.

La PGE1 es natural, y su efecto fisiológico es la relajación del músculo liso de las paredes vasculares. Una de sus acciones es la vasodilatación, que puede explicar su acción sobre la isquemia de miembros inferiores, por lo cual se utiliza para el tratamiento de la EAOP hace más de dos décadas. La PGE1 interactúa con receptores de membrana específicos, a los que se une y estimula la acción de una adenilciclasa; activa la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), se desactiva rápidamente durante su paso por los pulmones y por lo tanto tiene que administrarse en dosis intravenosas o intraarteriales mayores.⁽¹¹⁾ Aunque inicialmente se recomendó la aplicación intraarterial, actualmente se prefieren las infusiones intravenosas.

La PGE1 es una sustancia endógena que se produce en la membrana de las células, principalmente a nivel endotelial, a partir de la conversión de los fosfolípidos de la membrana, los cuales, mediante conversión enzimática mediada por la fosfodiesterasa dan origen al ácido araquidónico. Este, a su vez, es objeto de la actividad enzimática de la ciclooxigenasa y a partir de este producto y por acción subsecuente de diferentes enzimas específicas, dan origen a las diferentes estirpes de prostaglandinas, entre ellas, la PGE1.⁽¹²⁾

Las prostaglandinas tienen al ácido eicosanoico o prostanoico (20 carbonos) como estructura química común entre sí. Por ello, a todas las prostaglandinas de la serie E, F e I

se les conoce como prostanoïdes. En general, los efectos más importantes de los prostanoïdes son los cambios en el flujo sanguíneo y la actividad antiplaquetaria.⁽¹³⁾ Sin embargo, se han descrito muchos otros efectos farmacológicos, como los pleiotrópicos, que parecen ser responsables de la eficacia clínica. Actualmente, existen pruebas convincentes de que la PGE1, administrada diariamente mediante infusiones intravenosas intermitentes, es eficaz para aquellos pacientes con isquemia crítica de las extremidades para los que se recomienda su uso.⁽¹⁴⁾

La administración de PGE1 es una opción terapéutica útil para los pacientes con EAOP, desde la isquemia subcrítica o pacientes con claudicación discapacitante hasta isquemia crítica. Este tratamiento debe considerarse, fundamentalmente, para aquellos pacientes con limitación o falta de entrenamiento. En la producción y manufactura del PGE1 se pueden encontrar impurezas que tienen un margen de tolerancia en el fármaco y que pueden producir efectos adversos en su administración si no son controlados de manera adecuada.

El objetivo de este estudio es analizar la estabilidad de la PGE1 para el tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en las ampollas con sistema *one point cut* y tapones de caucho en viales.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura dividida en tres partes. En primer lugar, se revisaron los estudios clínicos en los cuales se usaba el medicamento Alprostadil para el tratamiento de la EAOP y que avalaran su capacidad de respuesta. En segundo lugar, se revisó la farmacotecnia que se ocupa de la síntesis, manufactura, preparación y expedido del fármaco; la farmacodinamia que es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos, de sus mecanismos de acción, la relación entre la concentración y el efecto de este sobre el organismo. En tercer lugar, se revisaron los artículos que abordaran la conservación, transporte y manejo del Alprostadil como medicamento termolábil de uso frecuente en el ámbito hospitalario.

Se consultaron las siguientes bases de datos: Medline (a través de su buscador Pubmed), MedicLatina (EbscoHost), Health and Medical Collection (ProQuest), Health Technology Assessment - EBM Reviews (Ovid), Health Management Database (ProQuest) Cochrane Library, Google Scholar search y Google Advanced search.

Los términos de búsqueda tanto en español como en inglés fueron:

- “Alprostadiil”
- “Arterial Oclusiva Periférica” - “Peripheral Arterial Occlusive”
- “Conservación” - “Preservation”
- “EOAP” - “PAD”
- “Estabilidad” - “Stability”
- “Estudios clínicos” - “Clinical Studies”
- “Farmacodinamia” - “Pharmacodynamics”
- “Farmacotecnia” - “pharmatechnology”
- “Prostaglandina” - “Prostaglandin” - “PGE”

Los operadores booleanos que se utilizaron fueron:

- Operador 'OR' u operador de alternancia.
- Operador 'AND' u operador de presencia.

Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta para seleccionar los artículos académicos fueron los siguientes: que estuvieran dentro de la Escala de Oxford del Centre for Evidence-Based Medicine entre un rango de grado de recomendación (A-B) con un nivel de evidencia de 1a, 1b, 1c, 2a, 2b y 2c. Como criterio de exclusión se tuvo en cuenta que los estudios estuvieran en el rango de recomendación C y nivel de evidencia 3a, 3b y 4.

La prostaglandina E1

La aplicación de PGE1 en EAOP es también beneficiosa como un complemento del entrenamiento físico, lo que resulta en una mejoría de las distancias de caminata en comparación con el ejercicio solo.^(15,16) Por otra parte, existe evidencia dentro de la literatura médica en la cual se sugiere que la producción de factores angiogénicos genera neovascularización, incrementa la disponibilidad de flujo sanguíneo y mejora la calidad de vida de los pacientes que padecen enfermedades oclusivas y arteriales, aunque el beneficio aún está en estudio.⁽¹⁷⁾ A lo anterior se suman casos clínicos que describen disminución de amputación si se utiliza PGE1 por infusión intravenosa bajo los protocolos establecidos. Por ello, los prostanoides, en especial la biodisponibilidad de la PGE1, han demostrado mayor producción de factores angiogénicos que son efectivos en el tratamiento.⁽¹⁸⁾

Este contexto técnico se ha descrito para analizar el enorme reto que implica mantener estable la PGE1 en un producto terminado. La PGE1 reconstituida en agua en el Alprostadil Alfadex o en medio etanólico en el Alprostadil etanólico es dinámica, de hecho, la farmacopea europea establece un tenor de impurezas pronosticadas y permitidas a través del tiempo para el producto. Estas impurezas son las alertas más relevantes desde el punto de vista fisicoquímico y toxicológico, dado que poseen un efecto vasodilatador aún más potente que el mismo Alprostadil. Estas impurezas tienen documentado un potencial riesgo de toxicidad en células musculares, y lesión en los hepatocitos⁽¹⁹⁾ y, como tal, son las que enmarcan la vida útil del medicamento, que en este caso es de tres años. El producto con PGE1 con una vida útil corta, limitada a un año, indica que no ha reportado aún estabilidad referida a impurezas que se desarrollan con el tiempo.

Es indispensable que la formulación contenga alcohol etílico absoluto de alta pureza grado farmacéutico y anhidro (sin agua), ácido málico estéril como agente estabilizante y que impida la formación de la impureza principal: prostaglandina A1, además de un gas inerte químicamente como es el nitrógeno gaseoso puro que satura la solución para desplazar al oxígeno, agente que acelera la degradación química del Alprostadil.

Las impurezas

Las impurezas como producto terminado y derivadas de su alta inestabilidad son seis, las cuales deben ser controladas con mucho rigor dado el riesgo potencial en la seguridad del paciente: prostaglandina A1 (< 1,5 %); dinoprostona o impureza G (< 0,5 %); (5E) - prostaglandina E2 (< 0,5 %); prostaglandina B1 (< 0,5 %); etil éster prostaglandina E1 (< 0,5 %); isopropil éster prostaglandina E1 J (< 0,5 %); impurezas desconocidas (< 0,2 % por cada impureza individual); otro tipo de impurezas desconocidas no deben superar el 0,2 %.

La PGE1 en solución acuosa posee una estabilidad limitada. En este medio, la PGE1 se deshidrata con facilidad y de manera espontánea y genera un doble enlace, reacción que lleva a la formación de la principal impureza: la prostaglandina A1 (PGA1), por lo tanto, su estabilidad se adquiere en pH ácido.⁽²⁰⁾

La formación de prostaglandina A1 (PGA1) es una ciclopentenona, la cual depende de la temperatura. La PGA1 aumenta durante la vida útil hasta un 6 % en dos años; después de la reconstitución, permanece por debajo del 6 % durante veinticuatro horas. Diversos estudios afirman que cuando se inyecta por vía intravenosa, la PGA1 causa una disminución de la presión arterial y un aumento del gasto o débito cardíaco ya que tiene acciones natriuréticas

y vasodilatadoras similares a la PGE1 y se reducen las propiedades paracrinas. A ciertas dosis también podría estimular la secreción de aldosterona. Por otra parte, se ha descubierto que la PGA1, A2 y 19-hidroxi A1 tienen acciones cualitativamente similares a PGE1 en el músculo liso, lo cual causa su relajación en los sistemas respiratorio y gastrointestinal.⁽²¹⁾ Además de que tiene algunas actividades biológicas únicas que son diferentes de las prostaglandinas clásicas, tales como la inducción de la diferenciación celular y actividades antitumorales y antivirales.⁽²²⁾

La presencia de hasta un 6 % de PGA1 en infusiones de PGE1, límite aprobado actualmente, para el tratamiento de enfermedades vasculares no representa un riesgo para los pacientes. A pesar de que algunos estudios muestran que no existe ninguna evidencia sobre condiciones toxicológicas y de seguridad, es necesario recordar que la impureza PGA1 puede estar presente en el producto farmacéutico y aumentar debido a la temperatura y durante el almacenamiento en concentraciones mayores pueden generar riesgo.⁽²³⁾

La dinoprostona o impureza G aumenta la permeabilidad vascular. A diferencia de la prostaciclina, la dinoprostona puede provocar vasoconstricción o vasodilatación dependiendo de su activación, del tipo de receptores y de las células musculares lisas donde actúan. La prostaglandina E2 (PGE2) es también la prostaglandina que induce la fiebre.⁽²⁴⁾

La prostaglandina E2 es el isómero trans de la PGE2 y una impureza común en los lotes comerciales de PGE1, que se produce naturalmente en algunos corales gorgonianos. La 5E-prostaglandina E2 (5E2) es más potente que la prostaglandina E2 en la activación de la adenilato ciclasa en homogenados de células NCB-20. También acelera la fibrinólisis al aumentar la activación del plasminógeno mediada por el activador de tipo tisular y también inhibe la agregación plaquetaria. La prostaglandina a temperatura mayor de 30 °C, genera que la PGA1 realice un reordenamiento de doble enlace para formar un compuesto termodinámicamente más estable en presencia de hidróxido: la prostaglandina B1 (PGB1).⁽²⁵⁾

La PGB1 es un metabolito de la PGE1. La PGE1 es un prostanoides el cual es un término que describe colectivamente prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Los prostanoides son una subclase del grupo mediador de lípidos conocido como eicosanoides. Derivan de ácidos grasos poliinsaturados C-20, principalmente ácidos dihomo-gamma-linoleico, araquidónicos y eicosapentaenoicos, a través de la acción de las ciclooxigenasas 1 y -2 (COX-1 y COX-2). La PGB1 no inhibe la actividad de la fosfolipasa, pero los oligómeros de PGB1 (PGBx) extraídos de neutrófilos humanos inhiben las fosfolipasas A2 humanas *in*

vitro e *in situ* de una manera dependiente de la dosis. Estos oligómeros inhiben la movilización de ácido araquidónico en neutrófilos humanos y células endoteliales.⁽²⁶⁾

La PGB1 tiene la capacidad de mejorar la resistencia vascular periférica y elevar la presión arterial. El efecto no es de origen central y aparentemente no es el resultado de cambios en la sensibilidad colinérgica, alfa-adrenérgicos o cambios en la susceptibilidad del músculo liso vascular *per se*.⁽²⁷⁾

El etil éster de prostaglandina A1 (PGA1) es un producto natural del coral blando gorgoniano. Además, es un profármaco, sustancia biológicamente inactiva que es metabolizada en el organismo a una sustancia activa, de PGA1 con una permeación transdérmica mejorada debido a la esterificación. Los estudios afirman que causa un aumento de la excreción de sodio en la orina, una disminución de la presión arterial en pacientes hipertensivos y vasodilatación renal. No hay informes publicados actualmente sobre la actividad biológica de esta sustancia química.⁽²⁸⁾

El isopropil éster prostaglandina F2 (PGF2) es un profármaco de PGE2 con mayor solubilidad lipídica de ácido libre. La funcionalidad del isopropil es que se hidroliza fácilmente *in vivo* para liberar el compuesto activo isopropil éster prostaglandina F2 α (PGF2 α). Estos ésteres de prostaglandina han mejorado la solubilidad de los lípidos en comparación con sus compuestos primarios. Generalmente son hidrolizados al ácido libre por esterasas endógenas al ser administrados *in vivo*, lo que hace que estos ésteres sean útiles en algunos medicamentos. En general, los ésteres C-1 de las prostaglandinas muestran una actividad de los receptores muy reducida *in vitro* en comparación con los ácidos libres de los padres.⁽²⁹⁾

Medio etanol

Para mantener estable en medio líquido al Alprostadil etanólico, se emplea el alcohol absoluto de máxima pureza y anhidro (ausencia de agua) como vehículo en la ampolla, ácido málico de una referencia específica como estabilizante y para lograrla a largo plazo, se fabrica y mantiene en temperatura fría en el rango de 2 °C a 8 °C, al igual que una vacuna o producto biológico. En el caso de Alprostadil etanólico, la PGE1 está ‘desnuda’, es decir, no tiene ese complejo Alprostadil alfadex de la otra forma farmacéutica del Alprostadil, razón por la cual no se puede liofilizar. Este proceso se compensa con las siguientes condiciones: temperatura de fabricación y almacenamiento entre 2 °C y 8 °C. Áreas exclusivas de fabricación que evitan la presencia de trazas que catalizan la degradación e isomerización

del Alprostadil y el Alprostadil etanólico ha demostrado la estabilidad, no solo del producto final, sino de las diluciones en solución salina y en dextrosa (como se administra al paciente). En todo el proceso el alcohol etílico anhidro y redestilado debe estar por debajo de 8 °C, temperatura que mantiene la estabilidad química del Alprostadil. El proceso de fabricación debe hacerse en ausencia completa de luz y a un valor exacto de pH = 4,0 el cual debe ser controlado en todas las etapas de producción. Todo el proceso debe ser en ambiente aséptico, ausencia total de hongos, bacterias y virus, y al final es obligatoria una ultrafiltración esterilizante en el momento previo al llenado de las ampollas. La tasa de evaporación del alcohol etílico anhidro debe hacerse a una temperatura específica, con un flujo de aire y velocidad controlada. Se deben hacer análisis de calidad en los principales excipientes: etanol anhidro, ácido málico y nitrógeno según la farmacopea europea. Es necesario demostrar una presencia de agua menor al 0,40 % peso/peso dada la inestabilidad del principio activo a la humedad (método Karl-Fisher).

Se debe garantizar la cantidad de Alprostadil en un 95 % - 105 % en el momento de liberar el lote, y en un 92,5 % - 105 % a los tres años de almacenamiento según metodología de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Lo que evidencia que es preciso controlar la estabilidad durante todo el proceso de fabricación y almacenamiento y no solo adicionar excesos del Alprostadil 'puro' para intentar asegurar una vida media aceptable. Finalmente, además de cumplir con todas las pruebas de apariencia y ausencia de partículas, visibles y subvisibles, es preciso demostrar esterilidad en el producto terminado según método de la farmacopea europea y un nivel de endotoxinas menor a diecisiete y media unidades internacionales por microgramo.

Además de compartir el mismo control del producto terminado, el Alprostadil como principio activo debe demostrar su nivel de calidad con las siguientes pruebas:

- Identidad: con espectro de infrarrojo, HPLC (cromatografía líquida de alta eficiencia) y rotación óptica específica (-60 °) a (-70 °).
- Dímeros: dímero-PGE1 (< 0,1 %).
- Metales pesados: cromo (< 20 ppm) y Paladio (< 5 ppm).
- Ausencia de solventes: mediante cromatografía de gases demostrar ausencia analítica de metanol (< 50 ppm), etanol (< 0,5 %), acetona (< 50 ppm), diclorometano (< 500 ppm), hexano (< 290 ppm), tetrahidrofurano (< 10 ppm), cloroformo (< 10 ppm) y tolueno (< 20 ppm).

Estabilizante ácido málico

El ácido málico o hidroxisuccínico es una sustancia pura en disolución acuosa el que es fácilmente metabolizable por los microorganismos. El efecto retardador del ácido málico de la degradación oxidativa de los lípidos es bien conocido, tanto en usos no alimentarios, como sustancias selladoras, espuma de poliuretano y estireno y en la estabilización del alcohol etílico puro. La solubilidad del ácido en alcohol etílico es de 8 % v/v a 20 °C.⁽³⁰⁾

Ciclodextrina utilizada como excipiente

La ciclodextrina es un oligosacárido que aumenta la biodisponibilidad de los medicamentos. Su estructura molecular está compuesta por varias unidades de dextrosa y mejora la solubilidad acuosa en la molécula del fármaco. El medicamento Alprostadil contiene, para algunos mercados, dicho oligosacárido para uso parenteral. La comisión de regulación de medicamentos europeos no incluye su uso en humanos.

La excreción de la ciclodextrina es por vía renal; en todos los estudios realizados y en variaciones del oligosacárido se muestra filtración glomerular que oscila, en la gran mayoría de medicamentos, entre veinte y cien minutos. Los medicamentos α -CD y β -CD mostraron toxicidad renal y no son recomendados para medicamentos por aplicación intravenosa. En estudios no humanos se ha encontrado que el daño renal es por vacuolización en el epitelio tubular proximal renal; parece que la exposición y duración es un parámetro a tener en cuenta. La utilización de ciclodextrina puede causar insuficiencia renal por acumulación y disminuye la filtración glomerular. Se conoce que el aumento de concentración de medicamento está relacionado con daño renal.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomienda informar sobre el uso de las ciclodextrinas como excipientes, declarando en el etiquetado o en la ficha técnica que, si bien los estudios se han realizado en animales y existe escasa investigación al respecto, es necesario declarar los efectos tóxicos como enfermedad renal y nefrotoxicidad que puede tener el uso de esta sustancia, que produce mayor biodisponibilidad del medicamento.⁽³¹⁾

Tapón de caucho vial

El caucho es un hidrocarburo que se obtiene del látex natural, el cual es una mezcla de sustancias naturales derivadas de plantas, incluyendo lípidos, fosfolípidos, carbohidratos, minerales, cis-1,4-poliisopreno y proteínas en suspensión coloidal. La prevalencia en la

población mundial que tiene sensibilidad al látex natural está entre el 0,8 % y el 2 %. Más de 250 proteínas han sido identificadas en el caucho, de las cuales trece de estas, residuales, llamadas 'Hev b1' y 'Hev b3' permanecen después del procesamiento y se han implicado en las reacciones de hipersensibilidad tipo I en humanos.⁽³²⁾

Por otra parte, el uso de la vía parenteral para proporcionar tratamientos en diferentes procesos clínicos a pacientes es una práctica cotidiana en las instituciones hospitalarias, la más utilizada es la vía intravenosa. Ahora bien, según han informado varios estudios,⁽³³⁾ en ocasiones se presentan en las soluciones inyectables administradas por esta vía una serie de partículas de contaminación que pueden ocasionar consecuencias negativas para los pacientes. Estas micropartículas, aunque pueden deberse a las proteínas residuales las cuales están presentes en los materiales de fabricación de los tapones o bien a reacciones físico-químicas del medicamento con el envase o del aditivo con la solución, también podrían originarse durante el proceso de preparación, adición y reconstitución, de las soluciones intravenosas. El desgarramiento que se produce en un tapón de goma (elastómero) cuando es atravesado por una aguja de inyección (efecto *coring*) puede generar partículas que se precipiten al interior del recipiente o que se introduzcan por el bisel de la aguja lo que contamina la pureza del medicamento y genera síntomas leves como urticaria o erupción cutánea y otros más graves como la anafilaxia, una afección que puede poner en riesgo la vida y puede causar edema de la orofaringe y dificultad grave para respirar.⁽³⁴⁾

De hecho, desde 1991, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha afirmado que existe una alerta médica sobre los tapones de caucho en viales, por sus posibles riesgos de contaminación, lo cual produjo que todos los viales que tengan este mecanismo posean una etiqueta de advertencia.

Estas situaciones han llevado a pensar en que se deberían reemplazar estos mecanismos de tapón de viales por unos más modernos que no expongan el vial y el medicamento a contaminación microbiológica, ya que no solo el tipo del material, sino además el inadecuado manejo de fabricación, limpieza y contacto de estos tapones puede resultar perjudicial para el paciente al comprometer su seguridad con un medicamento contaminado, debido al alto riesgo que supone su administración por vía parenteral.

Sistema de apertura *one point cut*

Se ha venido desarrollando el sistema facilitador de la apertura de ampollas *one point cut* (OPC) en el intento de disminuir el riesgo de incidentes perforo-cortantes. Estas lesiones

aumentan el riesgo biológico porque son la puerta de entrada de virus y las bacterias que contaminan el contenido. El uso de filtración esterilizante con filtros de teflón de alta tecnología retiene cualquier microorganismo (nunca se reutiliza un filtro) y soportan altas presiones de flujo. Cualquier vidrio o tapones de caucho pueden interactuar con el contenido de Alprostadil y hacer que se pierda la estabilidad.

La ventaja de este sistema es que no hay desprendimiento de tinta junto con las partículas de vidrio hacia el interior de la ampolla; hay una reducción del 50 % en la tensión de la fuerza de ruptura y también hay menor probabilidad de formar puntas perforo-cortantes en el sitio de la ruptura.⁽³⁵⁾ Un producto de PGE1 que se envase en viales con tapón de corcho y agrafe metálico entraña riesgos de interacción con la solución etanólica concentrada de PGE1 en su contenido.

Ampolla o vial

Preparación del equipo y envases primarios: las ampollas de vidrio se esterilizan con aire caliente antes del llenado y luego se enfrían para asegurar su esterilidad. El envase primario debe ser una ampolla de ámbar con opacidad mayor al 80 % (aislamiento lumínico) y con sistema de apertura OPC, compuesto de vidrio borosilicato hidrolítico de grado farmacéutico tipo I internacional y no viales con tapón de caucho, dado que los extractables del tapón inducen degradación química del principio activo.

Contenedor o envase seguro y libre de interacciones: ampollas de vidrio hidrolítico tipo I previamente calibradas. La materia prima empleada en la fabricación se debe transportar en tubería de vidrio boro silicato tipo I en todo momento, no se debe emplear acero inoxidable dado que cualquier ion metálico liberado por la tubería actúa como “súper catalizador” de una cinética de degradación de segundo orden. Los ductos por donde fluye el Alprostadil etanólico son, a diferencia de otros preparados inyectables líquidos, de vidrio.

Condiciones de almacenamiento y envasado

Se debe preservar en contenedores de vidrio, metálicos y plásticos, en un área de acceso controlado y señalización del riesgo, a baja temperatura, seca y protegida de la luz directa del sol, con excelente ventilación de preferencia de tipo forzada ya que el etanol es muy volátil y se pueden acumular vapores en corto tiempo. Los muros y los techos del área de

almacenamiento deben ser incombustibles, además de disponer de algún medio de contención de derrames.

Se debe contar con una ficha de seguridad química del producto y conocer su contenido al igual que mantener los envases con sus respectivas etiquetas. El almacenamiento debe estar lejos de materiales incompatibles (cualquier agente oxidante fuerte). Es necesario eliminar toda fuente de ignición como cigarrillos encendidos, llamas abiertas, calor o descargas electrostáticas en la zona del tanque y en sus accesos o salidas.

La cadena de frío es el proceso de conservación de un producto a determinada temperatura; la adecuada es + 2 °C y + 8 °C durante los procesos de almacenamiento, manejo, transporte y distribución de los medicamentos. Tiene como finalidad mantener los productos a rangos fijos de temperatura para que estos no pierdan sus propiedades originales. En caso contrario, se pueden modificar las propiedades de los medicamentos en grado variable según la temperatura alcanzada y el tiempo de permanencia a dicha temperatura. En el día a día se pueden llegar a presentar situaciones inesperadas como cortes de electricidad, daño en las máquinas frigoríficas, fallos en el transporte o simples errores de cálculo de temperatura. Estas incidencias pueden afectar a unas pocas unidades de un medicamento o abarcar envases clínicos completos por avería de un frigorífico en una institución hospitalaria.

Las consecuencias potenciales sobre el paciente, por la administración de un medicamento cuyas condiciones de conservación no han sido las adecuadas, pueden ser muy variables. Algunos medicamentos se ven afectados por la rotura puntual y limitada de la cadena de frío, en otros casos puede presentarse desde una ligera pérdida de eficacia sin relevancia clínica a una pérdida total de actividad, o incluso toxicidad. Por otro lado, la pérdida de la cadena de frío puede tener un impacto económico importante para la institución hospitalaria si los medicamentos deben, finalmente, desecharse al no tener garantía completa de actividad y no se han establecido condiciones de devolución al laboratorio farmacéutico que los suministra. El potencial impacto, tanto clínico como económico, que supone la pérdida de este conjunto de medicamentos termolábiles hace necesario tener un protocolo de actuación para el mantenimiento de la cadena de frío y actuaciones protocolizadas en caso de que esta se rompa. Esto incluye un listado de estabilidad de los medicamentos en función del tiempo y la temperatura a la que han sido expuestos. Además, es importante adelantarnos al suceso, pues origina inmovilización de los lotes afectados, por lo que es urgente saber si se pueden utilizar o no.

El Alprostadil como medicamento termolábil de uso frecuente en el ámbito hospitalario debe ser manejado con sumo cuidado y precaución, ya que es sensible a perder sus cualidades gradualmente y a descomponerse si no se cuida de manera adecuada y bajo unos parámetros establecidos como son el vehículo y una temperatura ambiente adecuada. Por lo que se debe tener en cuenta la estabilidad máxima de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente (22 °C - 25 °C) y refrigeración, con el fin de poder actuar rápidamente en caso de ruptura de la cadena de frío o si son expuestos accidentalmente a temperaturas de conservación fuera del rango recomendado por el fabricante.

Propiedades químicas

En la forma farmacéutica, su presentación es en etil alcohol absoluto concentrado para infusión. El nombre químico es ácido (11a, 13E, 15S) -11,15-dihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oico. La fórmula estructural de Alprostadil es:

- Carbonos asimétricos: cuatro carbonos quirales.
- Rotación óptica: -66° a 25 °C (10 mg del lote 570AU por ml de etanol a 95 %).
- Isomería cis-trans: 13, 14 trans.

Propiedades físicas

El punto de fusión de Alprostadil se sitúa entre los 115 °C y los 116 °C (239 °F). En cuanto a la solubilidad es miscible con agua y con cloruro de metileno. Su solubilidad a los 35 °C es de ocho mil microgramos por cien mililitros en agua bidestilada.

Conclusiones

La prostaglandina E1 ha mostrado ser una alternativa y complemento al tratamiento no invasivo de la claudicación intermitente. Específicamente el tratamiento con Alprostadil, contenido en las ampollas con sistema *one point cut*, según el protocolo establecido, ofrece seguridad a los pacientes y produce una notable mejoría en la calidad de vida percibida en la enfermedad arterial oclusiva periférica a diferencia del uso de tapones de caucho en viales, debido a los riesgos de contaminación por la interacción entre sus componentes con la molécula activa del medicamento.

Agradecimientos

A la empresa Licitelco SAS, a la Pontificia Universidad Javeriana y al Colegio Mayor de Cundinamarca.

Referencias bibliográficas

1. Urbano L, Portilla E, Muñoz W, Hofman A, Sierra-Torres CH. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in an adult population from Colombia. Arch. Cardiol. Méx. 2018;88(2):107-115. DOI: [10.1016/j.acmx.2017.02.002](https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.02.002)
2. Bluro IM. Consenso de enfermedad vascular periférica: Versión resumida. Rev. argent. cardiol. 2015 [acceso 12/03/2020];83(5):461-86. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482015000500021&lng=es
3. Vargas Gembuel F, Vidal Patiño JW, Villafañe Blandón DA, Zúñiga Cerón LF, Saavedra Torres JS, Muñoz Ordoñez GW. Enfoque diagnóstico de la enfermedad arterial periférica de extremidad inferior." Morfolia. 2016;8(1). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfolia/article/view/57916>
4. Carmignano SM, Bellomo GR, d'Alessandro A, Mandolesi S, Sablone A, Barassi G, Saggini R. Rehabilitation of Patients with Peripheral Arterial Disease in IIA Stage According to Leriche-Fontaine. J Blood Lymph. 2016;6(147):2. DOI: [10.4172/2165-7831.1000147](https://doi.org/10.4172/2165-7831.1000147)
5. Bolaños Martínez I, Chaves Chaves A, Gallón Vanegas L, Morera Mario I, López Barquero H. Enfermedad arterial periférica en extremidades inferiores. Medicina. pierna. Costa Rica. 2019 [acceso 12/03/2020];36(1):84-90. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100084&lng=en
6. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ group. 2002; 24(7329): 71-86. DOI:[10.1136/bmj.324.7329.71](https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71)
7. Galea Holmes MN, Weinman JA, Bearne LM. 'You can't walk with cramp!' A qualitative exploration of individuals' beliefs and experiences of walking as treatment for intermittent claudication. Journal of health psychology. 2017;22(2):255–265. DOI: [10.1177/1359105315600238](https://doi.org/10.1177/1359105315600238)

8. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). 2000. In: The Cochrane Library, 2, Oxford: Update Software. CD000990. DOI: [10.1002/14651858.CD000990](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000990)
9. Moreno DH, Cacione DG. Stem cell therapy for treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). The Cochrane database of systematic reviews. 2018;(10):CD012794. DOI: [10.1002/14651858.CD012794.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012794.pub2)
10. Jansen SC, Hoorweg BB, Hoeks SE, van den Houten MM, Scheltinga MR, Teijink JA, Rouwet EV. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. Journal of vascular surgery. 2019;69(4):1293-1308.e2. DOI: [10.1016/j.jvs.2018.10.069](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.10.069)
11. Cheng Y, Liu M, Hu, H, Liu, D, Zhou, S. Development, optimization, and characterization of PEGylated nanoemulsion of prostaglandin E1 for long circulation. AAPS PharmSciTech. 2016;17(2):409-17. DOI: [10.1208/s12249-015-0366-1](https://doi.org/10.1208/s12249-015-0366-1)
12. Li Y, Tian H, Wu T. Prostaglandin E1 for diabetic neuropathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;(1):CD006051. DOI: [10.1002/14651858.CD006051.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006051.pub2)
13. Badimon L, Vilajur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(B):8-15. DOI: [10.1016/S1131-3587\(13\)70074-8](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70074-8)
14. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Journal of Vascular Surgery. 2000 [acceso 12/03/2020];31:S1-S296. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10666287/>
15. Conte SM, Vale PR. Peripheral arterial disease. Heart, Lung and Circulation. 2018;27(4):427-432. DOI: [10.1016/j.hlc.2017.10.014](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.014)
16. Robertson L, Andras A. Prostanoides para la claudicación intermitente. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. art. No: CD000986. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000986.pub3>
17. Hammer A, Steiner S. Gene therapy for therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease - a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Journal for Vascular Diseases. 2013;42(5):331-39. DOI: [10.1024/0301-1526/a000298](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000298)
18. Karles-Ernotte AJ, Bermúdez-Posada A, Rincón-Sánchez HM, Padilla-Castro AT, Drews-Elger K, Novoa-Leal M, *et al.* Efecto terapéutico del alprostadil en pacientes con isquemia crítica terminal de los miembros inferiores. Rev. Colomb. Cardiol. 2017;24(1):60-65. DOI: [10.1016/j.rccar.2016.04.014](https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.04.014)

19. Winwood PJ, Arthur MJ. Kupffer cells: their activation and role in animal models of liver injury and human liver disease. *Semin Liver Dis.* 1993;13:50-59. DOI: [10.1055/s-2007-1007337](https://doi.org/10.1055/s-2007-1007337)
20. Priano R, Hocht C, Oyola E, Capelli A. Estabilidad de prostaglandina E1 fraccionada en jeringas de polipropileno. *Farm Hosp (Madrid).* 2003 [acceso 12/03/2020];27(5):304-07. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-estabilidad-prostaglandina-e1-fraccionada-jeringas-13118835>
21. Rumzhum NN, Ammit AJ. Prostaglandin E2 induces expression of MAPK phosphatase 1 (MKP-1) in airway smooth muscle cells. *European journal of pharmacology.* 2016;782:1-5. DOI: [10.1016/j.ejphar.2016.04.041](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.041)
22. Straus DS, Glass CK. Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets. *Med Res Rev.* 2001;21(3):185-210. DOI: [10.1002/med.1006](https://doi.org/10.1002/med.1006)
23. Polster K. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Public Assesment Report Scientific Discussion Pridax Alprostadil. Vienna: Springer; 2011 vol 8. p. 306-21. DOI: [10.1007/978-3-7091-0751-5](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0751-5)
24. Sanjuanelo A. Fiebre: actualización en el uso de antipiréticos. *Precop,* 2013 [acceso: 16/04/2020];11(4):26-35. Disponible en: <https://es.scrib.com/document/441588877/Fiebre-actualizacion-en-antipireticos-2013>
25. Palmero D, Chavan E, Berger-Gryllaki M, Tolsa JF, Di Paolo ER Pannatier A, Sadeghipour F. Stability of prostaglandin E1 solutions stored in polypropylene syringes for continuous intravenous administration to newborns. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(e2):e109-e114. DOI: [10.1136/ejhpharm-2017-001205](https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-001205)
26. Little J, Kurkela M, Sonka J, Jäntti S, Ketola R Glucuronidation of oxidized fatty acids and prostaglandins B1 and E2 by human hepatic and recombinant UDP-glucuronosyltransferases. *Journal of Lipid Research.* 2004;45:1694-1703. DOI: [10.1194/jlr.M400103-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.M400103-JLR200)
27. Gotti R, Pomponio R, Andrisano V, Cavrini V. Analysis of prostaglandin E1 and related impurities by mixed aqueous-organic capillary electrophoresis. *J. Separate Science.* 2001;24:749-56. DOI: [10.1002/1615-9314\(20010901\)24:9<749::AID-JSSC749>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1615-9314(20010901)24:9<749::AID-JSSC749>3.0.CO;2-Z)
28. Gao Y, Hou R, Liu F, Cai R, Fang L, Peng C, Qi Y. Highly specific and sensitive immunoassay for the measurement of prostaglandin E2 in biological fluids. *Bioanalysis.* 2015;7(19): 2597-2607. DOI: [10.4155/bio.15.130](https://doi.org/10.4155/bio.15.130)

29. Suzuki M, Koyama H, Ishii H, Kato K, Ögren M, Doi H. Green Process of Three-Component Prostaglandin Synthesis and Rapid ¹¹C Labelings for Short-Lived PET Tracers. BoD–Books on Demand; 2018. DOI: [10.5772/intechopen.72868](https://doi.org/10.5772/intechopen.72868)
30. Chi Z, Wang ZP, Wang GY, Khan I, Chi ZM. Microbial biosynthesis and secretion of l-malic acid and its applications. Critical reviews in biotechnology. 2016;36(1):99-107. DOI: [10.3109/07388551.2014.924474](https://doi.org/10.3109/07388551.2014.924474)
31. Wharf C, London E. Background review for cyclodextrins used as excipients. 2014. EMA/CHMP/333892/2013; 2014 [acceso 16/04/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-cyclodextrins-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf
32. Heitz J, Bader S. An evidence-based approach to medication preparation for the surgical patient at risk for latex allergy: is it time to stop being stopper poppers? Journal of Clinical Anesthesia. 2010;22:477-83. DOI: [10.1016/j.jclinane.2009.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.12.006)
33. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice. 2004;1-56. [acceso 16/04/2020]. Disponible en: http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/Asept_Process_5882fnl.pdf
34. Chromoy, G. Alergia al látex: el farmacéutico como agente de cambio; 2016. DOI: [10.13140/RG.2.2.23757.64480](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.23757.64480)
35. Carraretto A, Freitas E, David de Almeida C, Monteiro R. Ampollas de vidrio: Riesgos y beneficios. Revista Bras Anestesiol. 2011;61(4):280-284. DOI: [10.1590/S0034-70942011000400013](https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000400013)

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses. Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente los criterios o políticas de Licitelco SAS, la Pontificia Universidad Javeriana y el Colegio Mayor de Cundinamarca.

Contribuciones de los autores

Ariel Emilio Cortés: administración del proyecto; supervisión; redacción-revisión-edición.

Sahir Camilo Basto Fajardo: metodología; análisis formal.

Santiago Pardo Villamil: recursos; software.

Ingrid Katherine Rojas Cabrera: curación de datos; validación – verificación.

Carmen Elisa Becerra Huertas: curación de datos; validación – verificación.