

FUROSEMIDA SÓDICA Y FOSFATO SÓDICO DE DEXAMETASONA PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL EDEMA CEREBRAL Y LINFOEDEMAS: ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD.

Ana Lucía Rendón¹, Emilia Barcia¹, María Luz Azuara², Yolanda Sánchez², Sofía Negro¹

1. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
2. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital "La Paz". Madrid.

Introducción

La razón de ser de los cuidados paliativos en Oncología es la atención del enfermo en fase terminal. Las etapas finales de esta enfermedad se caracterizan por la presencia de numerosos síntomas intensos, múltiples y cambiantes (1). En el control de dichos síntomas es práctica habitual en cuidados paliativos recurrir a la politerapia, siendo de gran utilidad la administración subcutánea de mezclas de fármacos (2). Sin embargo, existen aún pocos estudios en los que se evalúe la compatibilidad y estabilidad de dichas mezclas (3-5).

Las condiciones de preparación de las mezclas, las concentraciones de los fármacos, el pH final de las soluciones y las posibles reacciones entre los fármacos componentes de las mezclas o entre los componentes de la formulación, son factores que pueden ocasionar la aparición de cambios físicos y químicos en dichas mezclas.

La furosemida sódica es un diurético capaz de disminuir la presión intracraneal al inhibir la reabsorción de agua y cloruro sódico a nivel tubular y/o inhibir la formación del fluido cerebral (6,7).

La dexametasona es un corticosteroide eficaz en el tratamiento del dolor, especialmente el ocasionado por invasión de nervios o compresión de un órgano, así como en el tratamiento de las náuseas (8).

Ambos fármacos, en mezcla, pueden ser usados en el tratamiento del edema cerebral y linfoedemas paraneoplásicos (9,10).

En el presente trabajo se evalúa la estabilidad y compatibilidad de ambos fármacos mezclados en solución a 4 °C y 25 °C, durante un período de 15 días.

Materiales y Métodos

Los fármacos ensayados son: furosemida sódica (Seguril 20, ampollas de 10 mg/ml, Hoechst) y fosfato sódico de dexametasona (Fortecortin 40, ampollas de 8 mg/ml, Merck). Las dosis ensayadas fueron: furosemida sódica: 40, 80 y 120 mg/día; fosfato sódico de dexametasona: 4, 16, 20 y 40 mg/día. Dichas dosis han sido seleccionadas de acuerdo con las recomendaciones dadas por la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital "La Paz" de Madrid. Se han preparado todas las combinaciones posibles de ambos fármacos en suero salino fisiológico para inyección, obteniéndose un total de 12 mezclas binarias.

La preparación de las soluciones se ha realizado tomando el contenido de las ampollas de los fármacos y completando el volumen con suero salino a fin de reflejar el volumen de la bomba de infusión (60 ml) correspondiente al tratamiento de 5 días de duración. Todas las mezclas fueron preparadas en jeringas de polipropileno

206 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

(Icogamma plus, Novico Med.) en condiciones asépticas y por quintuplicado.

Los estudios de compatibilidad y estabilidad se han realizado a 25 °C (en estufa) y a 4 °C (en nevera), durante un período de 15 días. La toma de muestras se realizó a los 0, 5, 7 y 15 días. A cada tiempo se determinaron los siguientes parámetros: pérdida de volumen, aparición de color, presencia de turbidez o precipitación mediante observación visual y microscópica, determinación del pH y cuantificación de los fármacos por HPLC.

El método utilizado para la determinación de furosemda sódica es el descrito en la USP 24 (11) y ligeramente modificado por nosotros utilizando como fase móvil agua: tetrahidrofurano: ácido acético (60:40:1) y un flujo de 1 ml/min, con lectura a 273 nm. Para la cuantificación del fosfato sódico de dexametasona se utilizó el método propuesto por Das Gupta (12) con ligeras modificaciones: fase móvil fosfato potásico:metanol (50:50) ajustado a pH 6 con hidróxido potásico 0,1M, flujo de 0,9 ml/min y longitud de onda de detección de 239 nm. Para la cuantificación de ambos fármacos se utilizó una columna Licosphere RP-18 (250x4 mm, 5 μ m). Ambos métodos resultaron ser lineales, precisos, exactos y selectivos.

Resultados y Discusión

Estudios realizados a 4 °C

En ninguna de las mezclas se produjeron cambios de color o modificaciones significativas en los volúmenes de las mismas debido a evaporación. Los valores de pH oscilaron entre 8,07- 8,91 al principio del estudio y 7,35-8,42 al final del periodo de estudio, no observándose en ninguna de las muestras, la aparición de turbidez o precipitación.

Cuando se almacenan las mezclas a 4 °C no se observan diferencias significativas ($\alpha=0,05$) en los porcentajes remanentes de furosemda sódica después de 7 días de tratamiento. A dicho tiempo las pérdidas de furosemda fueron menores de un 10%, en todos los casos. Al

finalizar el estudio (día 15), las pérdidas oscilaron entre un 10 % y un 16% (figura 1).

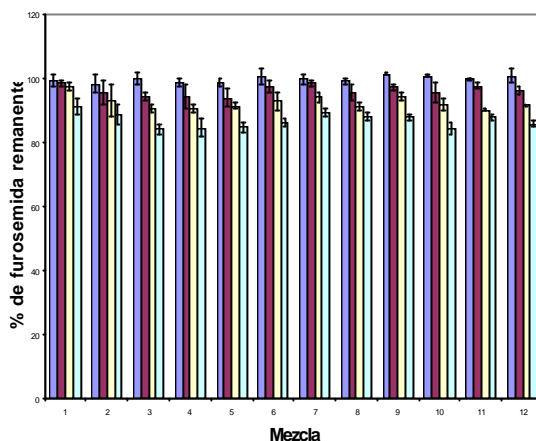


Figura 1. Porcentajes remanentes de furosemda sódica en las mezclas almacenadas a 4°C.

Después del almacenamiento a 4 °C, no se observaron diferencias significativas ($\alpha=0,05$) en los porcentajes de fosfato sódico de dexametasona remanente. Al cabo de 5 días, las pérdidas de fosfato sódico de dexametasona resultaron ser inferiores al 5% en todas las mezclas. A partir del día 7, se observó una disminución en los porcentajes de fosfato sódico de dexametasona remanente, siendo estas pérdidas inferiores al 15%. Al finalizar el estudio, el porcentaje máximo de pérdida de fosfato sódico de dexametasona fue de un 18% (figura 2).

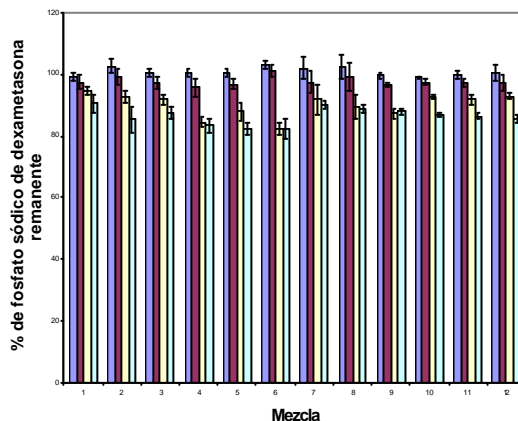


Figura 2. Porcentajes remanentes de fosfato sódico de dexametasona en las mezclas almacenadas a 4°C.

Los resultados obtenidos a esta temperatura nos permiten establecer que al cabo de 7 días, el paciente recibirá la dosis correcta de ambos fármacos, cuando estos se mezclan en concentraciones comprendidas entre 0,33-3,33 mg/ml de fosfato sódico de dexametasona y 3,33-10 mg/ml de furosemida sódica.

Estudios realizados a 25 °C

En ninguna de las mezclas se produjeron cambios de color, precipitación, turbidez o modificaciones significativas en los volúmenes de las mismas debidas a evaporación. En todas las mezclas estudiadas los valores de pH fueron superiores a 7,4; en general se produjo una disminución del pH a lo largo del estudio, con valores medios de 8,35 (8,07-8,91) a tiempo 0 y de 7,93 (7,62-8,21) al final del ensayo, lo que supone una variación máxima de 1,39 unidades.

Cuando se almacenan las mezclas a 25 °C no se observan diferencias significativas ($\alpha=0,05$) en los porcentajes remanentes de furosemida después de 7 días. A dicho tiempo los porcentajes medios remanentes fueron superiores al 90% en todas las mezclas ensayadas. Al final del ensayo, las pérdidas de furosemida sódica oscilaron entre un 10 y un 20% (figura 3).

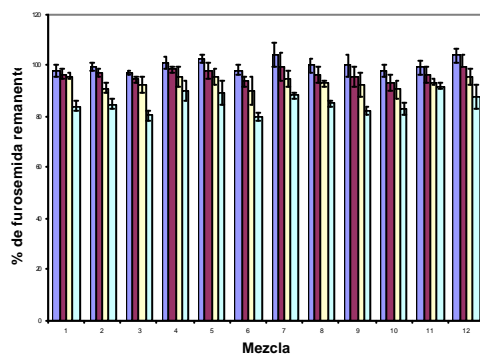


Figura3. Porcentajes remanentes de furosemida sódica en las mezclas almacenadas a 25°C.

Después del almacenamiento a 25 °C no se observan diferencias significativas ($\alpha=0,05$) en los porcentajes remanentes de fosfato sódico de dexametasona en los primeros 5 días de ensayo. A dicho tiempo, los porcentajes medios remanentes fueron superiores al 92% en todas

las mezclas ensayadas. A partir del día 5 se observa una ligera disminución en los porcentajes remanentes, con valores de degradación ligeramente superiores al 10%. Al final del ensayo las pérdidas oscilan entre un 14% y un 20% (figura 4).

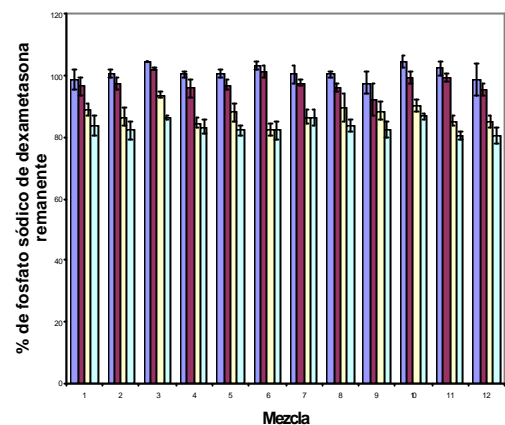


Figura 4. Porcentajes remanentes de fosfato sódico de dexametasona en las mezclas almacenadas a 25°C

Teniendo en cuenta que el porcentaje medio de degradación del fosfato sódico de dexametasona resultó ser de 8% al cabo de 5 días de almacenamiento a 25°C, se puede concluir que el paciente recibirá la dosis correcta de dicho fármaco cuando éste sea mezclado en concentraciones comprendidas entre 0,33-3,33 mg/ml con furosemida sódica a concentraciones comprendidas entre 3,33-10 mg/ml, durante al menos 5 días. Dichas concentraciones corresponden a dosis de 4 -40 mg/día de fosfato sódico de dexametasona y de 40 -120 mg/día de furosemida sódica.

En conclusión, los resultados obtenidos en este estudio confirman que, concentraciones de furosemida sódica = 10 mg/ml formuladas en mezclas con fosfato sódico de dexametasona a concentraciones = 3,33 mg/ml, permiten la administración subcutánea de ambos fármacos durante un periodo de tiempo de 7 días, cuando se mantienen a 4 °C y/o 25 °C, teniendo en cuenta que a dicho tiempo las pérdidas máximas producidas fueron del 15%.

Bibliografía

1. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehman K, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*. 93, 247, (2001).
2. Zachrisson U, Fürst CJ. Drug infusers in palliative medicine: a Swedish inquiry. *J Pain Symptom Manage*, 15, 299, (1998).
3. Negro S, Azuara M, Sánchez Y, Reyes R, Barcia E. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer*, 10, 65, (2002).
4. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, Sánchez Y, Negro S. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N- Butil-Bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. En prensa, en *Support Care Cancer*.
5. Vermeire A, Remon JP. Compatibility and stability of morphine in binary admixtures with haloperdol, midazolam, dexamethasone and methylprednisolone. *Int. J. Pharm*, 177, 53 (1998).
6. McCarthy KD, Reed DJ. The effect of acetazolamide and furosemide on cerebrospinal fluid production and choroids plexus carbonic anhydrase activity. *J Pharmacol Exp Therapeutics*., 189, 194, (1974).
7. Pollay M, Fullenwider C, Roberts A, Stevens A. Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg*, 59, 945, (1983).
8. Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage*, 9, 442, (1994).
9. Meining G, Reulen HJ, Simon RS, Schürmann, K. Clinical, chemical, and CT evaluation of short-term and long-term antiedema therapy with dexamethasone and diuretics. *Advances in Neurology*, 28, 471 (1980).
10. Bertolaccini I, Olivero G. Il trattamento del dolore nel paziente oncologico. *Minerva Chir*, 55, 779, (2000).
11. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 24. Mack Printing Company, Rockville, 2002.
12. Das Gupta, H. Quantitative Dexamethasone and Dexamethasone sodium phosphate determinations in pharmaceutical dosage forms by high pressure liquid chromatography. *J Pharm Sci*, 68/7, 926, (1979).

Autor de contacto:

Ana Lucía Rendón Cantillano

Anarendoncan@yahoo.es

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

Plaza Ramón y Cajal s/n 28040 Madrid

Madrid

Tel:913941727

Fax: 913941736