

54  
20



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"**

**ESTUDIO DE LA INTERACCION FARMACOLOGICA  
QUE SE PRESENTA ENTRE LOS CORTICOESTEROIDES  
Y LA ASPIRINA SOBRE LA CONCENTRACION  
DE SALICILATOS EN ORINA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :**

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLGA**

**PRESENTA :**

**AMALIA VAZQUEZ ROJAS**

**DIRECTOR DE LA TESIS**

**Q.F.B. MA. EUGENIA POSADA GALARZA**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.**

**1987**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

	PÁG.
INTRODUCCION.	1
GENERALIDADES.	
A. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.	2
B. ACIDO ACETILSALICILICO.	6
C. PREDNISONA.	10
OBJETIVO.	13
MATERIAL Y METODOS.	14
RESULTADOS Y DISCUSION.	19
CONCLUSIONES.	31
RESUMEN.	32
ANEXO 1.	33
BIBLIOGRAFIA.	35

I N T R O D U C C I O N

## INTRODUCCION.

El enorme uso de la aspirina (ácido acetilsalicílico) como antipirético, analgésico y agente antiinflamatorio, lo mismo que el uso indiscriminado de este fármaco sin previa prescripción puede provocar que se presente una intoxicación por sobredosis ó bien se puede suscitar una administración concomitante con otro tipo de fármacos.

Los corticoesteroides son fármacos utilizados en diversos padecimientos, buscando su efecto antiinflamatorio, que puede describirse como "espectacular", y, debido a que tienen algunos efectos terapéuticos comunes a la aspirina (ácido acetilsalicílico) son, por lo tanto usados simultáneamente.

Lo anterior trae como consecuencia, la presencia de una interacción farmacológica que puede ser desfavorable al individuo; al poder suscitarse una alteración en el efecto terapéutico de cualquiera de estos dos fármacos.

En este trabajo se llevó a cabo el estudio de la interacción farmacológica que se presenta cuando son administrados simultáneamente los corticoesteroides y el ácido acetilsalicílico; para lo cual se dividió el estudio en dos fases: la teórica y la experimental.

GENERALIDADES

## I. GENERALIDADES SOBRE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

Las interacciones farmacológicas son los fenómenos que se presentan al administrar dos o más fármacos, que interactuando entre sí, pueden provocar un aumento en la respuesta farmacológica o bien una disminución ó anulación de ella.

Al aumento de la acción farmacológica de un fármaco por el empleo de otro, se le denomina SINERGISMO, y se conocen tres tipos de sinergismos, estos son:

- a) Sinergismo de suma ó adición.
- b) Sinergismo de potenciación.
- c) Sinergismo de Supersensibilidad.

Cuando existe una disminución ó anulación de la acción farmacológica de un fármaco por acción de otro se denomina ANTAGONISMO. De acuerdo con su naturaleza y mecanismo, el antagonismo puede ser de 4 clases:

- a) Antagonismo competitivo.
- b) Antagonismo no competitivo.
- c) Dualismo competitivo.
- d) Antagonismo competitivo irreversible. (24,25)

Sin embargo las interacciones no solamente se llevan a cabo en los sitios receptores "blanco" de los fármacos; sino que también puede llevarse a cabo la interacción farmacológica durante las siguientes fases:

- a) Absorción.
- b) Distribución.
- c) Biotransformación.
- d) Excreción.

En este trabajo la interacción farmacológica se presentó a nivel de excreción. (1)

A continuación describiré la interacción farmacológica que se lleva a cabo entre el ácido acetilsalicílico y los corticoesteroides.

Los corticoesteroides y el ácido acetilsalicílico tienen algunos efectos terapéuticos comunes (como por ejemplo: ser ambos agentes antiinflamatorios) y son, por lo tanto, usados en el tratamiento de artritis reumatoide, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades. (13,15,19)

Estudios clínicos relatan el efecto de la administración concomitante de corticoesteroides sobre la concentración de salicilatos en sangre; indicándonos que esta interacción farmacológica puede ocasionar dos efectos distintos.

Primero, al administrarse simultáneamente estos dos fármacos, se puede presentar una disminución de salicilatos en sangre como resultado de un incremento en la filtración glomerular y, el otro efecto es que mediante observaciones clínicas se ha demostrado que la reducción gradual de la dosificación de corticoesteroides a la vez que es administrada una dosificación constante de salicilatos puede resultar una elevación de la concentración de salicilatos en sangre, el cual alcanza niveles tóxicos en algunos casos. (14,19)

Solo uno de estos dos efectos fué estudiado en este trabajo, el cual fue: la disminución de salicilatos en sangre como consecuencia de un incremento en la filtración glomerular.

Se ha visto que la terapia de esteroides por largo tiempo aumenta la depuración renal de salicilatos, puesto que los corticoesteroides provocan un aumento del flujo urinario atribuido a un incremento en la filtración glomerular y una disminución en la reabsorción tubular de agua. (7,14,19,23)



El posible mecanismo por el cual se lleva a cabo esta interacción, puede ser debido a que los glucocorticoides inducen un decremento en la resistencia tanto de la arteriola aferente como de la eferente (vasos sanguíneos del corpusculo renal) resultando un incremento en el flujo del plasma glomerular.

Este incremento podría ser el único factor responsable para el aumento observado en la filtración glomerular, el cual ocurre siguiendo una administración crónica de largas dosis de corticoesteroides. (2)

Además hay que tomar en cuenta que tanto los mineralocorticoides y el cortisol juegan un papel importante en la regulación de sales y excreción de agua por los riñones, en donde se ha demostrado que niveles fisiológicos de aldosterona regulan la reabsorción de sodio en el asa de Henle; reabsorción de sodio y excreción de potasio por el tubulo distal, así como también ambas clases de corticoesteroides adrenales, estimulan la reabsorción de potasio en el asa de Henle. En estos estudios se ha visto también que los glucocorticoides incrementan la filtración glomerular y por lo tanto la proporción del fluido y reparto del sodio a el asa de Henle. (32)

El ácido acetilsalicílico también ejerce un efecto sobre la función renal; se encontró que el efecto renal del ácido acetilsalicílico está relacionado con la dosis, en donde se incrementa el flujo urinario en respuesta al aumento de ésta.

En varios estudios el efecto del ácido acetilsalicílico ha sido atribuido a su propiedad como un inhibidor de la prostaglandina sintetasa, la inhibición de la formación ó acción de la prostaglandina tiende a potencializar el efecto de la hormona antidiurética (ADH), resultando una oliguria y retención de sodio, pero los resultados y los mecanismos

de acción no están por entero evaluados. (11)

Otro factor muy importante que se presenta en esta interacción farmacológica, es que ambos fármacos (cortico\_esteroides y salicilatos) son ulcerogénicos. (5,12,14)

La administración de esteroides puede causar úlceras pépticas con hemorragia ó perforación, ó puede reactivar una úlcera previamente curada. Los esteroides pueden no ser el ofensor primario, pero sí perturbar las defensas del huésped (acción inmunosupresora) y por lo tanto la ingestión simultánea de agentes inflamatorios no esteroides, como salicilatos también puede contribuir al potencial ulcerógeno. (3,17,26)

GENERALIDADES SOBRE LOS MEDICAMENTOS  
UTILIZADOS EN ESTA TESIS.

I. ACIDO ACETILSALICILICO.

Pertenece al grupo de los salicilatos. El uso terapéutico de este fármaco es como analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

La presentación utilizada del ácido acetilsalicílico en este trabajo fué la del Alka-Seltzer.

ALKA-SELTZER.

Composición.

Antes de la disolución, la tableta seca contiene: ácido acetilsalicílico (324 mg); bicarbonato de sodio (1904 mg); ácido cítrico (1055 mg) y monofosfato de calcio (200 mg).

El Alka-Seltzer no es ingerido en estado seco, sino en solución. Cuando la tableta tiene contacto con el agua, su propiedad efervescente promueve su rápida desintegración y solución.

Como los ingredientes se disuelven, una serie de reacciones químicas ocurren inmediatamente y los compuestos originales son remplazados por otros como se muestra a continuación:

Tableta en solución.

ácido + monofosfato + ácido + bicarbonato  
acetilsalicílico de calcio + cítrico + de sodio.

→ acetilsalicilato + fosfato de  
de sodio (15%) + de calcio y sodio  
(9%)

+ citrato + dióxido de + agua + bicarbonato de  
de sodio (60%) + carbono + sodio residual  
(16%)

### Propiedades.

Aunque la tableta seca contiene ácido acetilsalicílico, el Alka-Seltzer en solución proporciona la sal de sodio, es to es acetilsalicilato de sodio. Este compuesto es completa<sub>mente</sub> soluble en agua, pero insoluble en gr<sub>asa</sub>, y es altamen<sub>te</sub> ionizado.

No es absorbido por las células de la mucosa gástrica, por lo que no causa irritación ó hemorragia gástrica; en cambio es rápidamente absorbido en el tracto intestinal.

Seguido de la absorción, proporciona el mismo efecto analgésico/antipirético como la aspirina.

Los niveles plasmáticos de acetilsalicilato son depen<sub>dientes</sub> del grado de absorción, puesto que la hidrólisis de acetilsalicilato ocurre después de la absorción.

El vaciamiento gástrico facilita la rápida absorción de acetilsalicilato en el intestino.

Cuando son administradas 2 tabletas, la absorción es rápida y la hidrólisis es lenta. Los niveles sanguíneos de salicilatos que se tienen son:

- a) 29 mg/l. salicilato total a los 10 min.
- b) 9 mg/l de salicilato a los 20 min.

La incapacidad del Alka-Seltzer para producir niveles tóxicos sanguíneos de salicilatos a pesar de la ingestión frecuente de dosis altas, representa una característica

adicional de este producto, ya que las recomendaciones para su uso, limitan esta posibilidad y por otra parte excluye la intoxicación voluntaria si ésta se intentara.

Los niveles sanguíneos de salicilato en uso repetido (20 tabletas en 8 hrs.) son bajos, de aproximadamente 200 mg/l a las 16 horas.

Grandes dosis de Alka-Seltzer produce orina alcalina.

Como el pH de la orina incrementa el manejo renal de salicilatos y la reabsorción tubular de salicilatos cesa, y por lo tanto, el grado de excreción renal se incrementa en forma importante.

Esto explica los bajos niveles de salicilatos en sangre sobre el uso repetido de Alka-Seltzer.

#### Indicaciones.

Alka-Seltzer es un antiácido gástrico y es un analgésico. Como un amortiguador antiácido, neutraliza el ácido gástrico, induciendo la secreción gástrica por compensación.

Alka-Seltzer es efectivo contra un simple dolor de cabeza y dolores musculares. Puede ser recomendado para condiciones en las cuales los salicilatos son efectivos; tal como la neuralgia y mialgia.

El dolor de cabeza y la indigestión ocurridas después de una sobrealimentación son aliviadas.

#### Administración y Dosificación.

Cada tableta de Alka-Seltzer puede ser disuelta en 90 ó más mililitros de agua.

En adultos y niños mayores de 12 años, se les da una a dos tabletas, repetir si es necesario con máximo de 8

tabletas en 24 horas.

Niños menores de 3 años, dirigirse con el médico.

Niños de 3 a 5 años, dar 1/2 tableta; de 6 a 12 años,  
1 tableta.

Estas dosis pueden ser repetidas en no menos de 4  
horas. (22)

## II. PREDNISONA.

### Propiedades Farmacológicas.

La prednisona es un derivado sintético del cortisol.

Se absorbe bien por vía oral, es convertido en el organismo al compuesto activo prednisolona. Su metabolismo principal es en el hígado, presentando reacciones de oxidación y conjugación. A diferencia de otros corticoesteroides, su metabolismo es más lento, al igual que su vida media plasmática que corresponde aproximadamente a 3.5 hrs, lo que probablemente es debido a su doble ligadura en la posición 1,2.

Como los corticoesteroides endógenos, sus efectos son muy variados, entre los que destacan: el incremento en la gluconeogénesis hepática por catabolismo proteico y su actividad inmunosupresora y antiinflamatoria; posee acción antineoplásica, actúa en el sistema nervioso central, manifestándose cambios en el estado de ánimo y de la conducta. (30)

### Indicaciones.

La prednisona es utilizada como tratamiento de sustitución en los casos de insuficiencia suprarrenal secundaria. En la insuficiencia suprarrenal primaria y en la hiperplasia adrenal congénita se administra conjuntamente con un mineralocorticoide.

Se tiene como tratamiento paliativo en los padecimientos donde la hipersensibilidad y la inflamación tienen un papel importante, como es el caso de cuadros reumáticos del tipo de la artritis reumática, de la osteoartritis, carditis reumática y el asma bronquial. (30)

### Contraindicaciones y Precauciones.

El uso durante un período corto (de hasta 10 días) de dosis altas (mayores de 60 mg al día) es generalmente bien tolerado. En este tipo de tratamiento se administran dosis altas diarias, seguidas de una disminución en la dosis y uná discontinuación posterior. Esta sustancia no debe ser administrada a personas que hayan mostrado previamente una reacción alérgica a ella, que tengan disminuida la función hepática, úlcera péptica ó herpes viral simple en los ojos, tuberculosis activa (a menos que esté recibiendo quimiote\_ rapia antituberculosa adecuada) ó infecciones micóticas sis\_ témicas. En los infantes y en los niños debe evitarse su uso prolongado, aunque en caso necesario debe de administrar\_ se en días alternos.

Dosis mayores de 3 mg diarios pueden suprimir el cre\_ cimiento y dosis mayores de 5 mg diarios produce síndrome de Cushing. En individuos mayores de 60 años, los glucocor\_ ticoides deben prescribirse en contadas ocasiones, ya que puede ocasionar retención de líquidos, aumentar la presión arterial, disminuir los procesos de inmunidad, inducir úl\_ cera péptica, acelerar el desarrollo de cataratas, producir osteoporosis; y si el paciente padece diabetes, se puede aumentar la severidad de ésta.

### Interacciones Medicamentosas.

El uso concomitante de fenobarbital, difenilhidantoinas rifampicina ó efedrina, puede incrementar el metabolismo de los corticoesteroides disminuyendo su efecto terapéutico.

Con estrógenos puede potencializar el efecto de los corticoesteroides.



Con diuréticos depresores de potasio pueden favorecer la hipokalcemia.

Con anticoagulantes puede aumentar ó disminuir su efecto necesitando reajustar la dosis.

Con antiinflamatorios no hormonales ó alcohol puede aumentar el riesgo de úlceras gastrointestinales.

Los esteroides pueden disminuir las concentraciones del ácido acetilsalicílico, debiéndose utilizar con precaución en hipoprotrombinemia, así como inhibir la respuesta de la somatropina.

En todos los pacientes bajo tratamiento con estas drogas deben vigilarse periódicamente los electrolitos, especialmente las concentraciones de potasio. (5)

#### Dosis y vía de administración.

La dosis será en función del cuadro clínico, debe fijarse empíricamente y reevaluarse constantemente, repartiéndola en dos administraciones al día, de forma que las dos terceras partes sean en la mañana y la tercera parte restante en la tarde.

La prednisona se administra por vía oral, en casos de inflamación de 5 a 7.5 mg/día. En condiciones de hiperplasia congénita adrenal; la dosis para niños es de 2 mg/día, aumentando de 5 a 7.5 mg/m<sup>2</sup> al día en adolescentes. (30)

OBJETIVO

OBJETIVO.

Comprobar experimentalmente la interacción farmacológica que se presenta entre los corti-coesteroides y los salicilatos sobre la concentración de salicilatos en orina; cuando se han administrado estos dos fármacos simultáneamente.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

A. MATERIAL.

1. Biológico.

10 conejos jóvenes adultos, hembras y machos de raza Nueva Zelanda, con un peso aproximado de 2 Kg.

2. Cristalería.

1 matraz aforado de 250 ml.  
1 matraz aforado de 200 ml  
2 matraces aforados de 100 ml.  
1 pizeta.  
1 vaso de precipitado de 50 ml.  
2 vasos de precipitado de 100 ml.  
1 espátula.  
1 embudo.  
2 pipetas de 10 ml.  
2 pipetas de 5 ml.  
10 pipetas de 1 ml.  
1 pipeta de 0.5 ml.  
1 gradilla.  
10 tubos de centrifuga.  
20 tubos de ensaye 13x100.

3. Equipo.

- Espectrofotómetro.  
ZEISS. PM 2A  
Industrial Carl Zeiss de México, S.A.

- Balanza Analítica.  
Metter H80.

- Centrifuga.  
IEC CLINICAL CENTRIFUGE.  
DAMON/ IEC DIVISION.

B. REACTIVOS.

- Solución de Nitrato Férrico al 1%.
- Acido Nítrico al 0.07 N.
- Solución Estandar de Salicilato (25 mg/100 ml)

C. MEDICAMENTOS.

- Alka-Seltzer.

Laboratorios Miles de México.

Cada tableta de 3.30 g contiene.

ácido acetilsalicílico	0.324 g
bicarbonato de sodio	1.976 g
ácido cítrico.	1.000 g

- Meticorten.

Scheramex S.A. de C.V.

Cada tableta contiene:

Prednisona.	5.0 mg
Excipiente c.b.p.	Una tableta.

## METODOLOGIA.

A un lote de 10 conejos jóvenes adultos, hembras y machos de raza Nueva Zelanda, con un peso aproximado de 2 Kg; se procedió a marcar, pesar y sexar a cada uno de ellos.

El plan de trabajo se dividió en tres períodos, los que se describen a continuación:

### Primer período.

Se llevó a cabo la cuantificación de salicilatos en orina, mediante la técnica de salicilatos totales (ver anexo 1) y de esta forma se obtuvieron los valores basales para cada uno de los 10 animales utilizados.

La duración de este período fué de una semana, para obtener al menos cinco muestras por individuo.

### Segundo período.

De los 10 conejos, se tomaron al azar 6 y se les administró ácido acetilsalicílico (ALKA-SELTZER), con dosis de 80 mg/Kg de peso, dándoles una toma al día por vía oral.

Los 4 conejos restantes sirvieron como control sin fármaco.

A todos se les cuantificó la concentración de salicilatos en orina por la misma técnica.

La duración de este período fué de una semana, para obtener al menos cinco muestras de cada individuo.

Tercer período.

De los 6 conejos a los que previamente se les administró ácido acetilsalicílico (ALKA-SELTZER), se tomaron al azar 4 de ellos para posteriormente administrarles prednisona (METICORTEN), la dosis que se aplicó fué de 1 mg/Kg de peso por vía oral, repartida en 2 tomas al día, 1 cada 12 horas.

Este período tuvo duración aproximada de semana y media para obtener al menos 6 muestras por individuo.

La dosis administrada para cada uno de los fármacos fué terapéutica, recomendada por la literatura (20), y éstas no se modificaron durante el trabajo.

A los 2 conejos restantes que no se les aplicó prednisona (METICORTEN), pero sí ácido acetilsalicílico (ALKA-SELTZER) se continuó dándoles éste último medicamento bajo la misma dosificación ya indicada en el período dos, para que sirvieran como control de salicilatos.

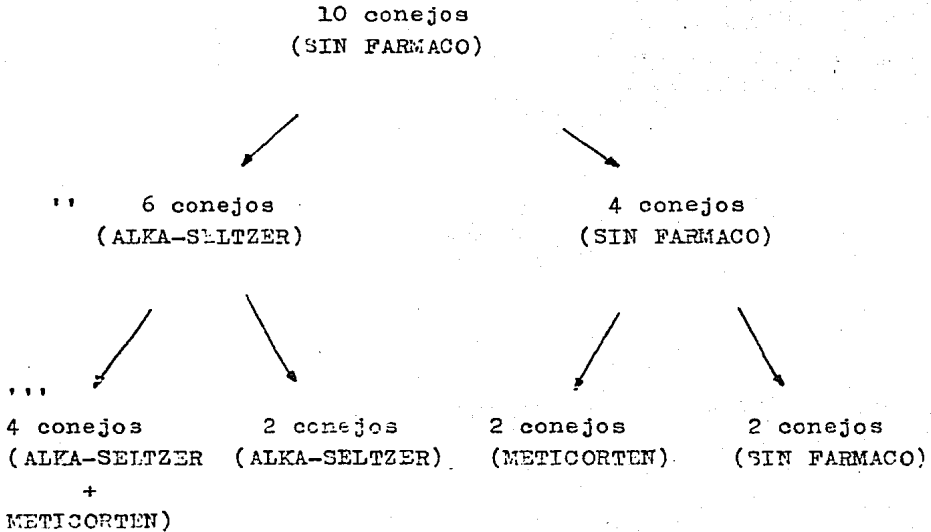
De los 4 conejos a los que no se les había administrado ningún fármaco, se tomaron 2 aleatoriamente y se les aplicó prednisona (METICORTEN), con la misma dosificación ya descrita en este mismo período, sirviendo como control de prednisona.

Los dos conejos restantes de estos cuatro, continuaron como control sin fármaco.

A todos los conejos de cada grupo del tercer período, se les cuantificó salicilatos en orina, por la técnica antes mencionada.



ESQUEMA DEL PLAN DE TRABAJO.



' = primer período.

' ' = segundo período.

' ' ' = tercer período.

RESULTADOS Y DISCUSION

A. RESULTADOS.

Primer período.

Los resultados obtenidos se agrupan en el cuadro no. 1, en donde se reporta mg de salicilatos en 100 ml de orina (por toma de muestra), por la técnica de salicilatos totales en orina (ver anexo 1).

Las líneas punteadas que aparecen en el cuadro nos indican que no se analizó la muestra debido a que el conejo no orinó.

Una vez recopilados los valores de este período, se procedió a obtener el promedio por individuo, notándose que no hay una variación significativa.

Cuadro no. 1

Determinaciones de salicilatos en orina (diluida 1:4)  
correspondientes al primer periodo.

Conejo		mg/100 ml						$\bar{x}$
1		16.14	18.52	22.49	22.10	-----	8.32	17.52
2		22.3	17.26	7.49	13.68	18.91	13.59	15.53
3	B	29.22	7.57	17.13	13.68	16.89	11.1	15.93
4	A	-----	21.47	19.27	17.89	19.59	16.09	18.86
5	S	19.99	12.63	-----	8.42	14.18	10.82	13.20
6	A	-----	20.2	14.2	17.36	-----	9.99	15.43
7	L	28.45	24.42	11.78	14.73	14.52	11.65	17.59
8	E	23.83	17.26	18.9	-----	22.97	14.98	19.58
9	S	20.76	17.68	18.9	14.47	17.22	21.64	18.44
10		12.3	16.4	14.99	-----	14.52	14.52	13.97

Segundo período.

Los valores obtenidos de salicilatos en orina correspondientes a este período se agrupan en el cuadro no. 2.

Podemos notar que en general el grupo de conejos a los que se les aplicó ácido acetilsalicílico (ALKA-SELTZER) presentan un aumento en sus niveles encontrados en orina, lo que no sucede en el grupo que no se aplicó este fármaco.

Esto se corroboró al obtener las medias por individuo de ambos grupos de trabajo.

Además se puede observar que en general el comportamiento del grupo sin fármaco es similar al del primer período y sus medias no están muy separadas entre sí, mientras que al grupo que se le aplicó ácido acetilsalicílico (ALKA-SELTZER), sí se presenta una variación mayor en sus medias.

Cuadro no. 2

Determinaciones de salicilatos en orina (diluida 1:4)  
correspondientes al segundo periodo.

Conejo		mg/100 ml						X
1	A C I D O  S A L I C I L I C O  A C E T I L	40.77	18.28	28.70	55.29	21.08	68.42	38.75
2		28.81	20.57	-----	47.0	24.86	26.31	29.51
3		34.79	20.0	-----	28.75	41.08	31.05	31.13
4		51.65	27.14	80.37	58.06	70.27	50.0	56.24
5		19.57	32.57	17.22	25.43	30.27	18.68	23.95
6		29.90	13.71	29.85	44.23	11.35	21.05	25.01
7	S I N  F A R M A C O	9.24	5.14	7.46	-----	8.64	13.42	8.78
8		14.13	5.14	-----	-----	-----	10.78	10.01
9		-----	5.14	5.88	-----	-----	-----	6.01
10		2.15	4.0	6.60	-----	-----	7.89	6.66

Tercer período.

Los resultados obtenidos del tercer período, se agrupan en el cuadro no. 3.

Podemos observar que el grupo al que no se le aplicó fármaco, se mantuvo sin una variación importante en los niveles obtenidos de salicilatos con respecto al grupo del período uno (basal) y al grupo sin fármaco del período dos y sus medias siguen siendo poco dispersas.

En el caso del grupo al que solo se aplicó prednisona, podemos decir que los niveles de salicilatos obtenidos son similares a los casos en que no se aplicó fármaco alguno; incluso se puede notar al comparar la media obtenida en este grupo, que en promedio tiene un valor ligeramente menor al obtenido en los promedios de los grupos sin fármaco.

Para el grupo de los conejos a los que se les aplicó solamente ácido acetilsalicílico (ALKA-SELTZER), se puede notar un aumento en los valores de salicilatos en orina, mismo que se observó en los animales con solamente ácido acetilsalicílico del segundo período, y podemos observar en este tercer período que los promedios obtenidos en este grupo están también separados entre sí.

Con respecto al grupo de interacción al cual primero se les administró ácido acetilsalicílico (ALKA-SELTZER) y después prednisona (METICORTEN); se nota un aumento todavía mayor tanto en los niveles de salicilatos en orina, como en los promedios individuales de este grupo con respecto a los resultados obtenidos en los grupos anteriormente descritos.

Nótese que al inicio de este tercer período, cuando se empezó a provocar la interacción farmacológica; se observa una disminución en los niveles de salicilatos en orina para posteriormente observar un aumento de éstos, cosa que no sucedió en ninguno de los períodos anteriormente descritos.



Cuadro no. 3

Determinaciones de salicilatos en orina (diluida 1:4)  
correspondientes al tercer periodo.

Conejo		mg/100 ml								$\bar{x}$
1	INTERACCIÓN	25.0	54.54	47.27	38.52	79.50	70.93	-----	42.69	51.20
2		10.50	21.27	39.39	18.10	28.62	-----	66.66	39.88	32.06
3		34.72	21.27	41.21	31.73	53.0	-----	50.0	78.0	44.27
4		16.6	22.90	44.84	47.58	79.5	51.72	38.8	86.70	48.58
5	SOLO	38.33	28.36	42.42	31.15	63.6	38.42	38.8	46.24	40.91
6	A.A.S	-----	57.27	30.30	37.38	-----	79.80	66.66	53.46	54.14
7	SIN	6.80	6.54	12.12	20.96	15.90	15.36	-----	14.45	13.16
8	FARMACÓ	13.33	10.36	12.72	11.33	8.21	8.86	11.11	10.40	10.79
9	SOLO	8.33	6.27	11.51	8.21	10.96	15.96	8.88	8.67	9.90
10	PRED	6.11	4.90	8.18	6.23	-----	-----	-----	-----	6.35

INTERACCION. = Interacción farmacológica (ácido acetilsalicílico + prednisona)

A.A.S = Acido acetilsalicílico.

PRED. = Prednisona.

Se llevó a cabo un análisis estadístico de los grupos de animales estudiados en cada período, el cual se puede observar en el cuadro no. 4

En este análisis se nota con mayor claridad la variación en la concentración de salicilatos en orina, de los diferentes grupos.

Cuadro no. 4

Valores estadísticos determinados para c/u de los grupos de animales estudiados en cada período.

	$\bar{x}$	$s^2$	s
Basales	16.65	24.16	4.91
Acido acetilsalicílico.	34.32	181.66	13.47
Prednisona.	8.65	8.90	2.98
Interacción farmacológica.	44.18	349.11	18.68

$\bar{x}$  = media de c/período.

$s^2$  = varianza.

s = desviación estándar.

Con los resultados obtenidos en el cuadro no. 4, se realizó un análisis de medias por prueba de hipótesis. Los resultados son los siguientes:

- a) Análisis de la media basal contra la media del ácido acetilsalicílico.

$$H_0: \bar{X}_B = \bar{X}_A$$

$$H_A: \bar{X}_B < \bar{X}_A$$

Z de tablas con un 99% de confianza (21,34) = +/- 2.57

Z experimental = 20.98

Por lo que se acepta con un 99% de confianza (Z) que la media de los valores basales es menor a la media de los valores de ácido acetilsalicílico.

- b) Análisis de la media del ácido acetilsalicílico contra la media de interacción farmacológica.

$$H_0: \bar{X}_A = \bar{X}_{I.F}$$

$$H_A: \bar{X}_A \neq \bar{X}_{I.F}$$

Z de tablas con un 99% de confianza (21,34) = +/- 2.57

Z experimental. = 3.94

Por lo que se acepta con un 99% de confianza (Z) que la media de los valores de interacción farmacológica es diferente a la media de los valores de ácido acetilsalicílico.

## B. DISCUSION.

El efecto que tienen los corticoesteroides sobre la concentración de salicilatos en orina fué observado en cada uno de los cuatro conejos del grupo de interacción farmacológica donde les fué administrado tanto el ácido acetilsalicílico (ALKA-SELTZER), como la prednisona (METICORTEN).

Se observó un aumento en los niveles de salicilatos en orina, el cual puede deberse a la acción que ejercen los corticoesteroides sobre la excreción renal.

Esta acción puede traer como consecuencia que se origine un aumento en la filtración glomerular, atribuido a un efecto sobre la vasculatura renal y por lo tanto un aumento del fluido y reparto del sodio al asa de Henle. (2,7,19,23,32).

El posible mecanismo por el cual se lleva a cabo esta interacción, puede ser debido a que los glucocorticoides inducen un decremento en la resistencia tanto de la arteriola aferente como de la eferente (vasos sanguíneos del corpusculo renal) resultando un incremento en el flujo del plasma glomerular.

Este incremento podría ser el único factor responsable para el aumento observado en la filtración glomerular, originado por una administración crónica de largas dosis de corticoesteroides.

Por lo tanto esta interacción puede modificar la respuesta terapéutica de los salicilatos, alteración que se ve reflejada en una disminución de la acción farmacológica de los mismos (acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria). (19)

Debido a esto, lo que se aconsejaría es que se evitara administrar estos dos fármacos simultáneamente.

c) Análisis de la media basal contra la media de prednisona.

$$H_0: \bar{X}_B \neq \bar{X}_P$$

$$H_A: \bar{X}_B = \bar{X}_P$$

Z de tablas con un 99% de confianza (21,34) = +/- 2.57

Z experimental. = -5.64

Por lo que se acepta con un 99% de confianza (Z) que la media de los valores basales es igual a la media de los valores de prednisona.

$\bar{X}_B$  = media de valores basales.

$\bar{X}_A$  = media de valores de ácido acetilsalicílico.

$\bar{X}_P$  = media de valores de prednisona.

$\bar{X}_{I.F}$  = media de valores de interacción farmacológica.

$H_0$ : = hipótesis nula

$H_A$  = hipótesis alternativa.

Z = Estadística de prueba.

La administración simultánea de 2 o más fármacos, es un hecho que pueden dar resultados no siempre favorables al paciente, mientras no se conozcan las condiciones idóneas, para obtener de una interacción farmacológica, los mejores resultados.

La erradicación de este problema no resulta fácil, debido a que no todos los médicos toman adecuadamente en cuenta el conocimiento de que se pueden presentar estas situaciones y por lo mismo no se les da la debida importancia.

Aunque hay que tomar en cuenta que no solo el médico genera una posible interacción entre fármacos, sino que el propio individuo; sea por un seguimiento inadecuado de la prescripción médica, ó por otro grave problema como lo es la automedicación, muchas veces favorecida por la publicidad, que se observa incluso por radio ó por televisión.

Una posible solución sería difundir más los problemas que puede traer consigo la administración simultánea de 2 ó más fármacos sin el debido cuidado, crear una conciencia más clara de que la automedicación es un problema que puede poner inclusive en peligro la vida del paciente; así como también evitar la fácil adquisición de no solo el ácido acetilsalicílico y los corticoesteroides, sino de una amplia gama de fármacos que se venden sin prescripción médica.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. Los corticoesteroides sí modifican la concentración de salicilatos en orina; debido a que se observa un aumento en la eliminación de salicilatos en el grupo en que se aplicó ambos fármacos, lo cual fué comprobado estadísticamente con un 99% de confianza.
  
2. Sí se lleva a cabo una interacción farmacológica entre el ácido acetilsalicílico y la prednisona a dosis terapéuticas, y esta interacción se puede clasificar como de antagonismo, debido a que los niveles de ácido acetilsalicílico en el individuo se van a ver disminuidos por acción de la prednisona; y por lo tanto se espera que el efecto del ácido acetilsalicílico va a verse también disminuído.



RESUMEN

RESUMEN.

Los corticoesteroides y el ácido acetilsalicílico tienen algunos efectos terapéuticos comunes ( como por ejemplo, ser ambos agentes antiinflamatorios) y son por lo tanto usados en el tratamiento de artritis reumatoide, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades.

En este trabajo se estudió el efecto de los corticoesteroides sobre la concentración de salicilatos en orina, para lo cual se determinó la concentración de salicilatos en orina, en 10 conejos con características similares.

Se le determinaron valores basales a los conejos, obteniéndose una media de  $\bar{X} = 16.65$ , a partir de estos, datos se les administró ácido acetilsalicílico ( $\bar{X} = 34.32$ ); observándose que ésta es diferente a la media de los valores de la interacción farmacológica (prednisona y ácido acetilsalicílico) la cual fué de 44.18.

Los resultados sugieren que los corticoesteroides provocan un aumento en la eliminación de los salicilatos, debido a que éstos provocan condiciones favorables para dicho efecto.

A N E X O

ANEXO 1.

Salicilatos Totales en Orina.

Fundamento.

La orina se agrega a una solución ácida de nitrato férrico; el color violeta de la solución (si hay salicilato) se cuantifica en un espectrofotómetro a 540 nm. (31)

Por esta técnica se puede cuantificar el ácido salicílico como un metabolito del ácido acetilsalicílico.

Reactivos.

- Solución de Nitrato Férrico (1%)
- Acido Nítrico 0.07 N.
- Estandar de salicilato. 25 mg/100 ml.

Procedimiento.

En tubos de 13 x 100 colocar:

	Blanco	Problema	Estandar
Agua destilada.	0.8 ml	0.8 ml	0.8 ml
Orina.	0.2 ml	0.2 ml	-----
Solución Estandar. 25 mg/100 ml.	-----	-----	0.2 ml
Nitrato Férrico al 1%.	-----	1.0 ml	1.0 ml
Acido Nítrico 0.07 N.	1.0 ml	-----	-----

Mezclar y reposar 5 minutos.

Leer la absorbancia de la muestra y el estandar  
contra el blanco a 540 nm.

Cálculos:

$$\text{Factor} = \frac{\text{concentración del estandar}}{\text{densidad óptica del estandar}}$$

Factor x densidad óptica = mg de salicilato/100 ml.  
del problema.

Interpretación.

Las concentraciones de salicilato superiores a 30mg  
por 100 ml, pueden producir evidencia de toxicidad; (28)  
siendo los niveles en sangre.

Nota.

En este trabajo fué necesario hacer una modifi\_  
cación a la técnica, en la cual se diluyó la orina (1:4)  
debido a que la lectura de una orina concentrada no alcan\_  
zaba a ser medida por el espectrofotómetro.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.

1. Albanase A. Joseph.  
DRUG INTERACTIONS.  
Mc. Graw-Hill Book Company  
Unites States of America, 1978.  
pág: 51-55
  
2. Baylis Christine and B.M. Brenner. 1978. MECHANISM OF  
THE GLUCOCORTICOID-INDUCED INCREASE IN GLOMERULAR FIL\_  
TRATION RATE. Am. J. Physiol. 234: F166-F170.
  
3. Craig R. Charles.  
FARMACOLOGIA MEDICA  
Ed. Interamericana.  
México D.F. 1985.  
pág: 856.
  
4. Cuadro Básico de Medicamentos.  
México 1979. pág: 41.
  
5. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.  
PLM.  
Ediciones PLM, S.A.  
3la. edición. México 1985  
pág: 518,519.
  
6. Drill.  
FARMACOLOGIA MEDICA.  
2a. edición en español.

Ed. La prensa medica mexicana.  
México 1978.  
págs: 373-373, 395-396, 1517.

7. Farreras Rozman.  
MEDICINA INTERNA.  
Tomo 11.  
Editorial Marín.  
México 1978. pág: 677
  
8. Gayton C. Arthur.  
TRATADO DE FISILOGIA MEDICA.  
Quinta edición.  
Editorial Interamericana.  
México 1976. pág: 1013.
  
9. Goodman y Gilman.  
BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.  
Quinta edición.  
Editorial. Interamericana.  
México 1978.  
pág: 281-283, 1249, 1253, 1254-1257.
  
10. Goth, Andres.  
FARMACOLOGIA MEDICA.  
Undécima edición.  
Ediciones Doyma.  
España 1984. pág: 484.



11. Gray D.A, N. Langrier, J. Reschmair and E. Simon. THE EFFECT OF ACETYSALICYLIC ACID ON RENAL FUNCTION IN THE PEKIN DUCK. Br. J. Pharmacol. 1984, Jun;82(2): 329-38.
12. Griffin, P.J and P/F D' Arey  
A MANUAL OF ADVERSE DRUG INTERACTIONS.  
Second. Edition.  
John Wright. Sons LTD 1979.  
pág: 217-218.
13. Hansen R. James and Mc. Cray B. REYE SINDROME ASSOCIATED WITH ASPIRIN THERAPY FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Pediatrics 1985, Aug. 76(2): 202-5.
14. Hansten, Philip D.  
DRUG INTERACTIONS.  
Fourth edition, Philadelphia, 1979.  
Lea I. Fegibe. pág: 22,23.
15. Harrison.  
MEDICINA INTERNA.  
Tomo I. 5a. edición.  
La prensa medica mexicana.  
México 1981. pág: 498-502.
16. Hutt, J.A, J. Caldwell, and L.R. Smith. THE METABOLISM OF ASPIRIN IN MAN: A PCPU ATION STUDY. Xenobiotica. 1986 Mar. 16(3): 239-49

17. J.H. Emmanuel and R.D. Montgomery. GASTRIC ULCER AN THE ANTI-ARTHRITIC DRUGS. Posgrad. Med. J.(April 1971) 47: 227-232.
18. Katzung, G. Bertram.  
FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA.  
Ed. El Manual Moderno.  
México 1984. pág: 387-391.
19. Elinenberg R. James and Frederick Miller. EFFECT OF CORTICOSTEROIDS ON BLOOD SALICYLATE CONCENTRATION. Jama 1965. 194(5). November. 601-604.
20. Kliserk H, Bowen R.M.  
GUIA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS.  
Ed. El Manual Moderno.  
2a. edición, México 1984.  
pág: 190,427.
21. Kreyszig Erwin.  
INTRODUCCION A LA ESTADISTICA MATEMATICA.  
PRINCIPIOS Y METODOS.  
Ed. Limusa, México 1983.  
pág: 480,490.
22. Laboratorios Miles de México.  
THE MEDICAL FACTS ABOUT ALKA-SELTZER.  
México 1987.
23. Lawrence G., et al. THE EFFECTS OF CORTISONE AND HIDROCORTISONE ON WATER DIURESIS AND RENAL FUNCTION IN MAN. J. Clin. Inves. 767-779 (june) 1957.

24. Litter, Manuel.  
COMPENDIO DE FARMACOLOGIA.  
Ed. El Ateneo.  
2a. edición. 1961.  
págs: 20-22, 455-460.
  
25. Litter, Manuel.  
FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA.  
Ed. El Ateneo.  
Sexta edición. 1982.  
pág: 73-74.
  
26. Messer J, Reitman D. and C.C. Thomas. ASSOCIATION OF  
ADRENOCORTICOSTEROID THERAPY AN PEPTIC ULCER DISEASE.  
N. Engl. J. Med. 1983. Jul 7. 309(1): 21-4.
  
27. Meyers H. Frederick.  
MANUAL DE FARMACOLOGIA CLINICA.  
4a. edición.  
Ed. El Manual Moderno.  
México 1980. pág: 407.
  
28. Natelson. Samuel.  
MICROTECHNIQUES OF CLINICAL CHEMISTRY FOR THE  
ROUTINE LABORATORY.  
Spring-field Ill, 1957. Charles C. Thomas.  
pág: 332-334.
  
29. Posada Galarza Ma. Eugenia.  
AFUNTES DE FARMACOLOGIA.  
F.E.S. - C. UNAM (1987)

30. Rodriguez Carranza Rodolfo.  
VEDEMECUM ACADEMICO DE MEDICAMENTOS.  
Dirección general de Publicaciones, UNAM.  
1a. edición, 1984, México.  
Tomo I y II.  
pág: 15-17, 708-709.
  
31. Sonnenwirt.  
METODOS Y DIAGNOSTICOS DEL LABORATORIO CLINICO.  
Ed. Medica Panamericana.  
8a. edición.  
Argentina 1983. pág: 354-355.
  
32. Stanton.A. Bruce. REGULATION BY ADRENAL CORTICOSTEROIDS  
OF SODIUM AND POTASSIUM TRANSPORT IN LOOP OF HENLE AN  
DISTAL TUBULE OF RAT KIDNEY. J. Clin. Invest. 1986  
Dec; 78(6); 1612-20.
  
33. Trinder. RAPID DETERMINATION OF SALICYLATE IN  
BIOLOGICAL FLUIDS. P. Biochem. J. 57: 301, 1954.
  
34. Wayne. W. Daniel.  
BIOESTADISTICA.  
México 1982.  
Ed. Limusa. Pág: 157,162.
  
35. Weisbroth.  
THE BIOLOGY OF THE LABORATORY RABBIT.  
Ed. Academic Press.  
New York. London 1974.  
pág: 62.

36. W.J. Mc. Donal Gibson. ASPIRIN: ADDITIONAL  
MECHANISMS OF ACTION. Lancet 1984. May 26.1(8387);  
1180.