



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES-GUAŪITLÁN

"INDUCIR LA PROBABLE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA
ENTRE LOS ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES COMBINADOS
Y EL FENOBARBITAL EN RATAS"

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
presenta

DAMARIS OROZCO HERNÁNDEZ

FALLA DE ORIGEN



V N A M

Director de Tesis:

Q.F.B. M^a. Eugenia R. Posada Galarza

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México 1989.



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.

I N D I C E

1. INTRODUCCION	1
2. GENERALIDADES	2
2.1. Interacción entre fármacos	2
2.1.1. Interacción farmacológica: Barbitúricos y Anticonceptivos	6
2.2. Anticoncepción	8
2.2.1. Anticonceptivos inyectables	9
2.2.1.1. Antecedentes	9
2.2.1.2. Clasificación	10
2.2.1.3. PERLUTAL	11
2.2.1.3.1. Mecanismo de Acción	11
2.2.1.3.2. Dosis y Vía de Administración	13
2.2.1.3.3. Farmacocinética	14
2.2.1.3.4. Contraindicaciones	15
2.2.1.3.5. Reacciones Adversas	15
2.3. Barbitúricos	17
2.3.1. Antecedentes	17
2.3.2. Clasificación	17
2.3.3. SEVENAL	18
2.3.3.1. Mecanismo de Acción	18
2.3.3.2. Dosis y Vía de Administración	21
2.3.3.3. Farmacocinética	21
2.3.3.4. Contraindicaciones	23
2.3.3.5. Reacciones Adversas	23

3. OBJETIVO	25
4. MATERIAL Y METODOS	26
5. RESULTADOS	30
6. DISCUSION	31
7. CONCLUSIONES	34
8. COMENTARIOS	35
9. RESUMEN	36
10. BIBLIOGRAFIA	37

1. INTRODUCCION.

En el campo de la Farmacología Clínica, el uso de dos o más fármacos es lo habitual para llevar a cabo el perfil terapéutico de las pacientes. Esto ha traído como resultado la presencia cada vez más frecuente de Interacciones Farmacológicas.

Este inconveniente también se ha observado en la población femenina que presenta epilepsia y están bajo tratamiento con Fenobarbital, principalmente, y que al administrarlos conjuntamente anticonceptivos orales combinados se ha visto modificado el efecto de los mismos, presentándose de esta manera embarazos indeseados. (3,5,11,13,31,35)

Existen inclusive varias teorías que tratan de explicar esta interacción (3,4,5,11,31) y sin embargo poco se habla de lo que puede ocurrir en el caso de administrar anticonceptivos combinados inyectables y fenobarbital.

Por esta razón nos vimos motivados a estudiar si se presenta esta interacción al administrar Sevenal (Fenobarbital sódico) y Perlutal (anticonceptivo combinado inyectable) a ratas de laboratorio para, posteriormente comparar nuestros resultados con la literatura, utilizando dosis terapéuticas de cada uno de los fármacos involucrados en el estudio.

2. GENERALIDADES.

2

2.1 INTERACCION ENTRE FARMACOS.

Los fármacos exhiben gran potencia y eficacia y su uso como agentes terapéuticos ha dado como resultado un progreso considerable en el tratamiento de todo tipo de condiciones patológicas. Sin embargo estos mismos fármacos, también han creado alarmantes problemas clínicos con interacciones entre ellos.

Interacción de los fármacos.

Una interacción es un fenómeno que se presenta en los seres vivos y que ocurre siempre que un fármaco modifica el resultado terapéutico esperado de otro fármaco. (1) En general, cuando dos fármacos interactúan, uno de ellos desencadena la interacción por uno o varios mecanismos diferentes y el otro es el objeto de la interacción y los efectos de ambos pueden ser incrementados o disminuidos.

El fármaco que induce la interacción es el fármaco interactuante y, el fármaco que es afectado por la interacción es llamado fármaco objeto.

(2)

Los interactuantes pueden ser:

- Otro fármaco o combinación de algunos fármacos.
- Componentes naturales químicos de la dieta.
- Componentes artificiales químicos de la dieta.
- Contaminantes químicos del medio ambiente.

- Químicos endógenos del cuerpo.
- Químicos usados en las pruebas diagnósticas de laboratorio. (1)

Interacción Fármaco - Fármaco.

Una interacción fármaco - fármaco ocurre siempre que la respuesta terapéutica es modificada por el uso concurrente o anterior de una mezcla de fármacos. Esta interacción puede ocurrir por un mecanismo directo o indirecto. La respuesta modificada puede ser:

A. Incremento en la actividad del fármaco:

- 1) Sumación.- Efecto aditivo. La sumación ocurre siempre que los efectos combinados de dos fármacos con sitios activos similares es igual a la suma algebraica de sus efectos parecidos pero independientes.
- 2) Potenciación.- Esto ocurre siempre que los efectos combinados de dos fármacos con diferentes sitios de actividad sean mayor que la suma algebraica de sus efectos independientes.
- 3) Facilitación.- Ocurre siempre que se administra un fármaco no activo y éste desplaza a otro fármaco activo administrado concurrentemente, ocasionando un aumento de la concentración del fármaco activo libre en la circulación. (1)

B. Disminución y/o anulación de la actividad del fármaco:

- 1) Antagonismo físico.- Ocurre cuando dos o más fármacos poseen propiedades físicas incompatibles, lo que impide su administración. (1,2)

- 2) Antagonismo químico.- Ocurre siempre que dos o más fármacos interactúan químicamente (oxidación, hidrólisis, quelación, etc.) formando un producto inactivo o insoluble.
- 3) Antagonismo fisiológico.- Ocurre cuando dos fármacos tienen efectos opuestos en el mismo sistema fisiológico administrado conjuntamente.
- 4) Antagonismo farmacológico.- Antagonismo que existe entre un fármaco agonista y otro fármaco antagonista por sitios receptores. (1)

Mecanismos de Interacción.

El mecanismo de las interacciones medicamentosas puede ser farmacodinámico o farmacocinético.

Interacciones Farmacodinámicas:

Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando un fármaco modifica el efecto inducido por otro fármaco sobre el receptor. (2)

Interacciones Farmacocinéticas:

Se producen cuando un fármaco altera el efecto de otro fármaco; el fármaco interactuante actúa modificando algún aspecto de la farmacocinética del fármaco objeto. Tales interacciones son consideradas de acuerdo a cual faceta de la disposición del fármaco es afectada:

1. Absorción.

2. Unión a proteínas.- Si el fármaco objeto está unido altamente a

proteínas (mayor del 90%) en el plasma, entonces será desplazado por un fármaco interactuante pudiendo dar como resultado un incremento relativamente grande en la concentración libre del fármaco y por consiguiente un aumento en su efecto.

3. Transporte del fármaco.- Algunos fármacos son transportados por sistemas activos que pueden ser inhibidos por un fármaco interactuante.

4. Biotransformación.- Si un fármaco es extensamente biotransformado, puede convertirse en fármaco objeto en una interacción si su biotransformación por enzimas microsomales hepáticas es incrementada (inducción enzimática) o inhibida (inhibición enzimática) por un fármaco interactuante.

5. Excreción.- Ocasionalmente un fármaco interactuante puede alterar la excreción urinaria de otro fármaco que es excretado sin cambio.
(2,20).

2.1.1. Interacción Farmacológica: Barbitúricos y Anticonceptivos.

El fenobarbital causa falla anticonceptiva. Evidencias considerables indican que la causa más común de falla son los niveles insuficientes de esteroides sintéticos (estrógenos y progestágenos) en sangre para evitar la ovulación.

Una explicación a estos niveles bajos es la biotransformación acelerada de los estrógenos como consecuencia de la inducción enzimática por el fenobarbital. Los niveles bajos de hormonas sintéticas pueden no inhibir suficientemente al hipotálamo, dando como resultado la liberación de gonadotropinas y por lo tanto ovulación. (27,31)

El fenobarbital estimula la hidroxilación de esteroides, lo cual puede acelerar la biotransformación y disminuir la duración e intensidad de la acción esteroide. (31)

El fenobarbital puede estimular la producción de globulina fijadora de hormona sexual (SHBG), llevando a bajas concentraciones de hormonas sexuales libres, especialmente progestinas. (31)

Se demostró un aumento de SHBG en plasma durante la terapia con Fenobarbital, (30) esto es debido a un aumento en la síntesis de proteínas por fenobarbital. Los progestágenos se unen con alta afinidad a SHBG, el efecto del fenobarbital para incrementar la unión a SHBG podría dirigir a una disminución en la circulación de la concentración de esteroides libres. (5)

A causa de la incrementada liberación y unión a SHBG, la efectividad biológica de esteroides sexuales endógenos y esteroides sexuales

exógenos puede ser reducida. Así el uso de anticonceptivos por mujeres tomando fenobarbital resultará en hemorragia disruptiva, lo cual indica riesgo de embarazo. (30)

El Fenobarbital tiene la propiedad de aumentar la actividad de enzimas que biotransforman a los anticonceptivos. Se trata de inducción enzimática, es decir un incremento de la síntesis de las enzimas correspondientes, como lo prueban experimentos que demuestran que los barbitúricos provocan un aumento del número de hepatocitos, de retículo endoplásmico liso y por consiguiente de los microsomas hepáticos, del RNAm, del Citocromo P-450, todos elementos que intervienen en la síntesis de dichas enzimas. (6,10)

La inducción enzimática acorta la vida media de las hormonas, aumenta los niveles de SHBG y secundariamente disminuye los niveles de hormona libre, resultando en una elevación moderada de gonadotropinas. Estos cambios tienen significancia clínica en alterar el ciclo menstrual y la fertilidad, aunque esto aún permanece sin esclarecerse. (30)

La hemorragia disruptiva y la falla anticonceptiva probablemente son consecuencias de la inducción enzimática causada por el fenobarbital, dando como resultado una disminución de hormona esteroide a un grado en el que no previene la ovulación. Aumentando la dosis de estrógeno en el anticonceptivo se puede disminuir la hemorragia disruptiva y presumiblemente decrecer el riesgo de concepción. (4,5,31)

Es imposible seleccionar una dosis particular de componente estrogénico de el anticonceptivo para compensar por anticipado los efectos de la inducción enzimática del fenobarbital. (31)

2.2. Anticoncepción.

Se define como el mecanismo que impide el contacto de un óvulo con el espermatozoide, evitando así la concepción.

Existen numerosos métodos para lograr la anticoncepción, y, aunque se han introducido nuevos anticonceptivos desde 1968, la seguridad y aceptabilidad de éstos ha sido grandemente mejorada. A continuación mencionaremos los más importantes:

I. Temporales.

1. Naturales

- a) Abstinencia periódica
- b) Coito interrumpido

2. Mecánicos.

- a) Diafragma vaginal
- b) Preservativo o Condón
- c) Dispositivo Intrauterino

3. Químicos.

- a) Espermicidas
- b) Espumas
- c) Jaleas
- d) Cremas
- e) Ovulos

4. Hormonales

- a) Orales
- b) Anticonceptivos de depósito; Inyectables, pellets.

II. Definitivos.

1. Oclusión tubaria bilateral en la mujer.
2. Deferentoclasia en el varón. (49,19)

2.2.1. Anticonceptivos Inyectables.

2.2.1.1. Antecedentes.

La investigación basada en la utilización de sustancias esteroides para la anticoncepción comenzó a fines del siglo XIX, al observar que los folículos ováricos no se desarrollaban durante el embarazo; un trabajo de Ludwig Haberlandt (fisiólogo de la Universidad de Innsbruck) publicó la idea de que la esterilización hormonal era posible, de 1921 a 1933 en que muere. Fué en 1929 y 1930 que se identificaron los tres primeros estrógenos y en 1934 la progesterona. En 1951, Francis C. Saunders y Gregory Pincus usaron estos productos en animales. John Rock inició los estudios utilizando noretinodrel en mujeres y en 1956, él mismo, junto con García y Pincus demuestran la eficacia de este compuesto para suprimir la ovulación. Estos autores junto con Rice Wray realizaron estas pruebas en mujeres de Puerto Rico. El primer anticonceptivo oral combinado conteniendo 10 mg. de noretinodrel y 0.150 mg. de mestranol que fué aprobado oficialmente en 1959 para su empleo en los Estados Unidos, marcó el inicio de múltiples preparados que existen hasta la fecha con este fin. (49)

Satisfechos con los resultados obtenidos con el uso de anticonceptivos orales, en lo que respecta a su eficacia y tolerabilidad, pero concientes también del cierto grado de deserción por la incomodidad en la ingestión de una pastilla diaria que motiva las ocasionales omisiones con sus consecuentes fallas, surgió la idea de emplear compuestos hormonales en forma inyectable de depósito. Estos ofrecían, además de las conocidas ventajas de los compuestos orales, comodidad y largos intervalos de protección continua. (9)

2.2.1.2. Clasificación de Anticonceptivos Inyectables.

1. De acuerdo a su composición y origen hormonal: (8)

- a) Combinación estrógeno - progestágeno.
- b) Progestágeno solo.
- c) Estrógeno solo.

2. Periodicidad con que son administrados: (49)

Mensual, Bimestral, Trimestral, Semestral, Anual.

2.2.1.3. PERLUTAL.

Solución Inyectable. Anticonceptivo mensual para la planificación familiar.

2.2.1.3.1. Mecanismo de Acción.

El mecanismo a continuación es general para los anticonceptivos, pero se aplica válidamente a Parlutal.

Los varios mecanismos por medio de los cuales los anticonceptivos hormonales pueden prevenir la concepción son complejos.

El conocimiento sobre este campo es aún incompleto, pero algunos mecanismos son relativamente entendibles. Es probable que varios mecanismos operen simultáneamente con estos fármacos. Los mecanismos propuestos son los siguientes:

- Supresión de efectos gonadotrópicos.- Durante el ciclo menstrual hay dos periodos de elevación de secreción de la Hormona Folículo Estimulante (FSH); un pico pronunciado precediendo a la ovulación y una onda larga justamente antes de la menstruación. En dosis suficientes, el estrógeno puede suprimir ambas fases por acción de retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior. (8,40)

El estrógeno también suprime el efecto hipofisial de la Hormona Luteinizante (LH). (40)

La progestina sola, desincroniza el efecto de FSH - LH previniendo así la ovulación.

El uso de progestágeno - estrógeno combinados a largo plazo deprimen el efecto de ambas gonadotropinas y previenen más consistentemente la ovulación. (40)

- Efectos sobre el ovario.- Los estrógenos y progestinas disminuyen la respuesta del ovario a sus respectivas gonadotropinas. El resultado puede ser una falla al ovular. (9,40,43)

- Efectos tubáricos.- En algunas especies las progestinas, y en otras los estrógenos aceleran el transporte ciliar y peristáltico del óvulo en las trompas de Falopio e incrementan las secreciones. Como consecuencia el óvulo llega al útero antes de que el endometrio sea preparado para la nidación (4) ó, también podrían reducir la motilidad de las trompas de Falopio, inhibiendo el transporte de espermia y óvulo. (8)

- Efectos sobre el endometrio.- En combinación con estrógenos, las progestinas disminuyen la secreción de las glándulas endometriales y algunas veces disminuyen la regresión a la etapa de agotamiento de secreción y con adelgazamiento del endometrio después de varios ciclos de uso. Con algunas combinaciones el efecto puede ser principalmente asincronía en el desarrollo del estroma y glándulas. (34,40)

- Efectos sobre el cérvix.- En la secreción mucóide cervical los estrógenos ocasionan que las células semejen helecho, las cuales crean canales abiertos por donde los espermatozoides pueden pasar. Las progestinas inhiben la formación de helecho de las células y favorecen la formación de una red mucóide impenetrable. (40,41)

- Efectos sobre la Capacitación.- La capacitación es la capacidad del espermatozoide para penetrar al óvulo.

Se piensa que las progestinas disminuyen esta capacitación por un mecanismo aún desconocido que involucra probablemente a prostaglandinas. (40)

2.2.1.3.2. Dosis y Vía de administración.

Una sola inyección mensual. Una ampollita por vía intramuscular profunda, de preferencia en la región glútea, ocho días después del inicio de la menstruación. Si resulta imposible aplicar el medicamento en el octavo día del ciclo, se obtienen los mismos resultados administrándolo entre el séptimo y el décimo día. En los ciclos siguientes se aplicará una ampollita ocho días después del inicio de la menstruación. (41)

2.2.1.3.3. Farmacocinética.

Cuando los estrógenos se inyectan disueltos en aceite se absorben rápidamente.

La inactivación de estrógeno en el organismo se realiza principalmente en el hígado. Cierta proporción del estrógeno que llega a dicho órgano se excreta por la bilis pero se reabsorbe luego del intestino. Durante esta circulación enterohepática, se produce degradación de estrógeno por conversión en productos menos activos como estriol, y muchos otros estrógenos por oxidación a sustancias no estrogénicas, y por conjugación con el ácido sulfúrico y glucurónico. (17)

Los estrógenos naturales circulan en la sangre junto con albúmina principalmente. (41)

La excreción por el riñón es la que predomina, por que es posible poca reabsorción tubular. (17) Alrededor del 40% del fármaco es excretado por orina y el resto por heces fecales. (41)

La progesterona inyectada en solución oleosa se absorbe con facilidad y rapidez. (17)

La progestina se liga ampliamente a la albúmina y globulina fijadora de hormona sexual (SHBG). (41) La progesterona es metabolizada casi completamente en un solo paso por el hígado en pregnanodiol y conjugada con el ácido glucurónico. (17)

Alrededor del 60% de progesterona es excretada en la orina como glucurónido de pregnanodiol, el 40% es eliminado por heces. (25,41)

2.2.1.3.4. Contraindicaciones. (10,18,19)

Las contraindicaciones absolutas incluyen:

Desórdenes tromboembólicos, enfermedades cerebrovasculares y de arteria coronaria, cáncer del cerebro, neoplasia estrógeno - dependiente, sangrado genital anormal no diagnosticado, embarazo sospechoso o conocido, tumor hepático.

Las contraindicaciones relativas incluyen a mujeres de 40 años o más, diabetes, hipertensión, fumadoras, enfermedad de vesícula biliar, colestasis gestacional, historia de enfermedad renal, disfunción hepática, hiperlipidemia, asma, neuritis óptica, enfermedades convulsivas, fibromas.

2.2.1.3.5. Reacciones adversas.

La frecuencia de graves efectos colaterales conocidos, asociados al uso de éstos fármacos es baja. Las reacciones adversas menores son frecuentes, pero la mayor parte de ellas son leves y transitorias. Aunque con frecuencia no es necesario descontinuar la medicación por ellas, tanto como un tercio de las pacientes iniciadas en la anticoncepción hormonal suspenden la terapéutica por razones distintas al deseo de embarazarse. Los pequeños problemas comunes pueden responder a simples cambios en la formulación del medicamento. Un breve resumen de algunos síntomas y cambios sugeridos se anota a continuación: (10)

A. Efectos colaterales leves: (8,9,10)

Náusea, mastalgia, sangrado por abstinencia, edema, cambios psicó-
cos transitorios, cefalea, aumento o disminución de la libido, dolor
en el sitio de la inyección.

B. Efectos colaterales más molestos: (10,46)

Cambio de peso, acné, hirsutismo, dilatación uretral, infecciones
vaginales difíciles de tratar.

C. Efectos colaterales graves: (10,19)

Tromboembolia, infarto al miocardio, Enfermedades cerebrovascu-
lares, trastornos gastrointestinales, depresión severa, cáncer.

2.3. Barbitúricos.

2.3.1. Antecedentes.

El término barbitúrico se utiliza para referirse a cualquier derivado de la malonilurea (ácido barbitúrico) sin distinguir si se trata de un ácido o de una sal. Fué llamado así al ser obtenido por primera vez a través del ácido úrico (por von Baeyer) el día de Santa Bárbara.

El barbital, primer barbitúrico usado clínicamente, fué introducido en Alemania en 1903 por Fischer y von Mering.

El segundo barbitúrico fué el Fenobarbital, introducido en 1912 con el nombre comercial de Luminal. A partir de esa fecha más de 2000 barbitúricos han sido sintetizados y muchos de ellos probados farmacológicamente. (12,50)

2.3.2. Clasificación.

Todavía en la actualidad, la clasificación más utilizada que puede realizarse de los barbitúricos es la antigua de Tatum y se refiere a la duración de acción:

- 1) Barbitúricos de acción prolongada, más de 6 horas de duración, siendo el principal el Fenobarbital y su sal sódica.
- 2) Barbitúricos de acción intermedia, de 3 a 6 horas de duración, el Amobarbital sódico es el más importante.

3) Barbitúricos de acción corta, de menos de 3 horas de duración, como ejemplo de éstos tenemos al Pentobarbital sódico y Secobarbital sódico.

4) Barbitúricos de acción ultracorta, empleados por vía intravenosa para producir anestesia general, siendo tiobarbitúricos; el principal es el Tiopental sódico. (280

2.3.3. SEVENAL.

2.3.3.1. Mecanismo de Acción.

El siguiente mecanismo es general para los barbitúricos, pero se aplica válidamente a Sevenal (Fenobarbital sódico).

Sistemas enzimáticos.- El mecanismo de acción de los barbitúricos sobre el Sistema Nervioso consiste en la alteración del metabolismo cerebral, se ha demostrado que dichos fármacos inhiben la oxidación de la glucosa en el cerebro, deprimiendo la actividad enzimática de flavoproteínas, aunque estudios posteriores utilizando mitocondrias han demostrado una inhibición no sólo de aquellas enzimas sino también y predominantemente de las deshidrogenasas. Esto se basa en el hecho

de que los barbitúricos antagonizan la estimulación de la respiración celular producida por el dinitrofenol que actúa a dicho nivel enzimático. Puede suponerse que la inhibición de las oxidaciones celulares (biotransformación) lleva a una depresión de las actividades de las células nerviosas, pero este mecanismo está lejos de ser aceptado pues la citada inhibición puede ser el resultado y no la causa de la depresión central. (28)

Los barbitúricos disminuyen el consumo de oxígeno y aumentan el ATP y otros compuestos de fosfato de alta energía; también aumentan el contenido de glucógeno en el Sistema Nervioso Central (SNC), pero así también dicho fenómeno puede ser resultado y no causa de la acción depresiva central de los barbitúricos. (10)

Los barbitúricos deprimen la actividad de todas las células cerebrales, sin embargo, tienen una acción depresora selectiva sobre las vías difusas del tronco encefálico conocido como Sistema Reticular Activador. También pueden deprimir selectivamente la actividad neuronal en el hipotálamo posterior, el complejo amigdalino y ciertas estructuras límbicas, como la región septal y el hipocampo. (13)

El fenobarbital puede deprimir la entrada de sodio en los axones y los cuerpos celulares, y la de calcio en las dendritas, acciones éstas que tenderían a estabilizar la membrana. (18,21)

El fenobarbital posee acción depresora selectiva de la corteza motora, y puede inhibir la actividad convulsiva de cualquier foco epileptógeno en una concentración que por lo general no origina sedación generalizada. Aumenta el umbral de las neuronas normales, aumenta

la inhibición presináptica, y con ello disminuye la descarga repetitiva de neuronas en el foco epileptógeno. (6,25)

El fenobarbital inhibe la salida de calcio por estimulación del ganglio autonómico. La inhibición de la salida de calcio a nervios terminales con alteración resultante en la liberación de neurotransmisores es un mecanismo que podría explicar la capacidad del fármaco para suprimir las convulsiones. (21,45)

Las descripciones recientes sobre unión de los barbitúricos dentro del complejo receptor GABA (ácido gama amino butírico) han despertado interés por la "inhibición activa". En este caso el ion es el cloro, que hiperpolariza las membranas al penetrar en las células. El GABA inhibe ciertas células al favorecer la conducción de cloro hacia su interior. Los receptores para los fármacos están localizados en la vecindad de los canales para el cloro. (18)

La baja potencia del fenobarbital (en relación con la de pentobarbital) para producir aumentos de tipo GABA en la conductancia de los iones cloruro y para reducir la liberación calciodependiente de neurotransmisores, explicaría los efectos relativamente selectivos de los barbitúricos anticonvulsivantes. (17,21,45)

2.3.3.2. Dosis y Vía de Administración. (23)

Adultos: 100 - 200 mg por vía oral diarios, divididos 3 veces al día o administrados en una sola dosis al acostarse.

Niños: 4 - 6 mg/kg/día por vía oral, divididos cada 12 horas.

Epilepsia:

Adultos: 90 - 120 mg por vía intravenosa o intramuscular, seguidos por 30 - 60 mg cada 10 - 15 minutos, según sea necesario hasta un total de 500 mg.

Niños: 5 - 10 mg/kg por vía intravenosa o intramuscular. Puede repetirse cada 10 - 15 minutos hasta un total de 20 mg/kg. La inyección intravenosa no deberá administrarse a velocidad mayor de 60 mg/min.

2.3.3.3. Farmacocinética.

1. Absorción.- Por las vías parenterales la absorción de Fenobarbital sódico es rápida. Esta absorción se realiza por difusión a través de las membranas correspondientes cuando se trata de los ácidos libres, que son débiles, pKa 7.2 a 8.1, siendo la porción no ionizada, la más liposoluble. Dicha liposolubilidad varía para los distintos barbitúricos, siendo menor para el fenobarbital, que se absorbe lentamente.

2. Distribución.- Una vez absorbido, el fenobarbital pasa a la sangre combinándose en parte con las proteínas, especialmente con la fracción albúmina, se combina en un 50 %. El fenobarbital, poco liposoluble, pasa más lentamente a los tejidos, de manera que no existe una redistribución tan rápida como con los barbitúricos más liposolubles y el fármaco se encuentra en condiciones de ser biotransformado en el hígado o excretado por el riñón. (28)

3. Biotransformación.- La biotransformación del fenobarbital se efectúa principalmente por la oxidación de las cadenas laterales en la posición 5, constituyendo el proceso esencial, que lleva a la formación de metabolitos polares, como alcoholes, cetonas, ácidos carboxílicos y fenoles no hipnóticos y que se excretan fácilmente por el riñón, libres o conjugados con el ácido glucurónico. (28,47)

4. Excreción.- El fenobarbital escapa a la biotransformación hepática y se excreta por el riñón, siendo dicha eliminación lenta, se elimina un 12% (fármaco libre) de lo administrado en 24 horas.

En cuanto al modo de excreción, el fenobarbital se excreta por el riñón mediante el proceso de filtración glomerular y de reabsorción tubular. Dicha reabsorción tubular se efectúa por el mecanismo de difusión pasiva. (28)

La administración diaria de fenobarbital puede llevar a fenómenos de acumulación en el organismo. (28)

2.3.3.4. Contraindicaciones.

El fenobarbital está contraindicado en los individuos con insuficiencia y obstrucción respiratoria pues son sensibles a la depresión respiratoria que puede provocar este fármaco.

En ocasiones se observan reacciones de hipersensibilidad, que suelen afectar la piel; urticaria, edema angioneurótico, y una erupción morbiliforme generalizada, o eritema buloso. No se utilizará este producto en personas con el antecedente de tales reacciones. Debe de evitarse en individuos con porfiria aguda intermitente.

El fenobarbital debe administrarse con cuidado a los pacientes con insuficiencia renal, ya que se excreta por la orina.

Por último, tampoco se usará este fármaco en sujetos con tendencias suicidas o propensión al abuso del mismo. (6,12,28)

2.3.3.5. Reacciones adversas.

Las reacciones adversas al Fenobarbital incluyen las siguientes:

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.- Somnolencia, excitación paradójica, confusión, hiperquinesia, ataxia, agitación, pesadillas, letargo, nerviosismo, alucinaciones, insomnio, ansiedad y vértigo.
- Efectos respiratorios.- Apnea, hipoventilación, depresión respiratoria, broncoespasmo y colapso circulatorio.

- Efectos cardiovasculares.- Bradicardia, hipotensión y síncope.

- Hipersensibilidad.- Erupción, edema angioneurótico, fiebre, náusea erupción morbiliforme, articular, dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven Johnson. Pacientes hipersensibles a estos fármacos pueden mostrar graves trastornos hepáticos después de su administración.

- Otros efectos adversos.- Cefalea, migraña, neuralgia, artralgia, hipoprotrombinemia con hemorragia en recién nacidos de madres que han recibido fenobarbital durante el embarazo. La anemia megaloblástica y la osteomalacia aparecen durante el tratamiento crónico de la epilepsia con fenobarbital. (6,10,17,18,49)

3. OBJETIVO.

Comprobar experimentalmente la interacción farmacológica entre Perlutal (Anticonceptivo inyectable combinado) y Sevenal (Fenobarbital sódico) en ratas.

4. MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL:

10 cajas de plástico

1 Jaula metálica

Jeringas hipodérmicas de 1 ml.

1 Balanza granataria

Medicamentos:

Several; Ampollita de 2 ml. conteniendo 0.33 g. de sal sódica de ácido fenil-etil-barbitúrico. Lab. Chinoín S.A. Se utilizó una solución de 1 ml. de Several diluido en 9 ml. de solución alcohólica al 40 % (etanol/agua). (*)

Perlutal; Ampollita de 1 ml. Contiene 150 mg. de Acetofénido de dihidroxiprogesterona y 10 mg. de Enantato de estradiol. Lab. PROMECO. Se preparó una solución con 0.5 ml. de Perlutal en 9.5 ml. de aceite de cacahuete.

(*) Información proporcionada por:

Jorge Angeles

Jefe de Control de Calidad

Laboratorios Chinoín. Productos Farmacéuticos S.A. de C.V.

METODOLOGIA:

Para efectuar la experimentación de la interacción farmacológica entre Sevenal y Perlutal se utilizaron 25 ratas hembras raza Wistar con un peso aproximado de 280 g., y 10 ratas machos raza Wistar con un peso aproximado de 320 g.

Las condiciones de trabajo durante la realización del mismo son:

- Tanto para Sevenal como para Perlutal se utilizaron dosis terapéuticas con el fin de que este experimento pudiese ser representativo de lo que ocurre en el campo de la Farmacología clínica humana.

- Se utilizó como anticonceptivo combinado a Perlutal, ya que es el más usual entre la población femenina mexicana.

- El tiempo de contacto de los machos con las hembras fué de dos semanas, considerando que era el suficiente para que las ratas llevaran a cabo la copulación.

- Al finalizar este experimento se realizó el sacrificio de algunas ratas al azar de los diferentes lotes para corroborar los resultados obtenidos.

El experimento se dividió en dos fases, como se explica a continuación:

F A S E I .

Esta primera fase tuvo como propósito comprobar la fertilidad de todas las ratas hembras.

FASE II.

Una vez comprobada la fertilidad de las hembras, se marcaron y distribuyeron aleatoriamente en 4 lotes de la manera siguiente:
Lote "B" (Blanco).- Con 5 ratas, sin aplicación de fármaco
Lote "S" (Sevenal).- Con 5 ratas, sólo se les administró Sevenal.
Lote "P" (Perlutal).- Con 5 ratas, sólo se les aplicó Perlutal.
Lote "I" (Interacción).- Con 10 ratas, se empleó para llevar a cabo la interacción farmacológica entre Sevenal y Perlutal.

A los lotes S e I se les administró Sevenal en solución, por vía intramuscular, durante 10 semanas, con dosis diaria de 7.14 mg/kg peso (23), exceptuando los sábados que se les suministró una dosis de 8.92 mg/Kg peso, y los domingos que se les suprimió la aplicación. Después de dos semanas de haber iniciado la terapia con Sevenal (para provocar la inducción enzimática), se administró Perlutal a los lotes P e I por vía intramuscular con una dosis de 1 ampolleta/60 Kg peso (40). En la quinta semana se administró otra dosis igual de Perlutal a los mismos lotes. En la cuarta semana de la Fase II, se pusieron los machos en contacto con las hembras de todos los lotes durante 15 días y al finalizar este período se retiraron, como lo indica el Esquema 1.

A la décima semana de la Fase II se suspendió el experimento y se sacrificaron 7 ratas al azar de los cuatro lotes, para asegurar que no estuvieran preñadas. (2 ratas del Lote "B"; 1 rata del "S"; 1 rata del "P" y 3 ratas del Lote "I")

Nota: Se llevó un control de peso de todas las ratas hembras, hasta el término del experimento que duró aproximadamente 4 meses.

ESQUEMA 1, DE LA FASE II.

SEMANA	LOTE			
	"B"	"S"	"P"	"I"
1		Several		Several
2		Several		Several
3		Several Several + ♂	Perlutal	Perlutal Several + ♂
4	♂	Several + ♂	♂ Perlutal +	♂ Several + Perlutal + ♂
5	♂	♂	♂	
6		Several		Several
7		Several		Several
8		Several		Several
9		Several		Several
10		Several		Several

El esquema muestra la distribución de los lotes, los medicamentos administrados y el lapso de aplicación de los mismos.

"B" = Blanco

"S" = Several

"P" = Perlutal

"I" = Interacción

♂ = machos

5. RESULTADOS.

FASE I.

Todas las hembras parieron entre 23 - 30 días, teniendo un promedio de 8 críos por camada.

FASE II.

Daremos los resultados obtenidos para cada lote en esta fase del experimento.

Lote "B".- Las hembras de este lote resultaron preñadas y concibieron un promedio de 6 críos por camada de los 28-31 días de haberlas puesto en contacto con el macho.

Lote "S".- Al igual que el lote "B", las hembras se preñaron, concibiendo de los 26 - 34 días un promedio de 10 críos por camada.

Lote "P".- No se observó preñez en las hembras de este lote aún a los 32 días después de haberles retirado los machos.

Lote "I".- Las hembras de este lote no mostraron concepción, hasta el momento de haber concluido nuestro experimento.

6. DISCUSSION.

F A S E I .

Se logró cumplir con el propósito de esta fase, comprobando la fertilidad de todas las hembras.

F A S E I I .

- Lote "B".- Este lote cumplió su finalidad como grupo control sin fármaco, mostrando una respuesta fisiológica normal a la concepción.

- Lote "S".- De la misma manera que el lote "B", este grupo tuvo la respuesta fisiológica esperada en las hembras al presentarse concepción.

-Lote "P".- Se logró comprobar la eficacia del Parlutal, notándose la anticoncepción en las hembras de este grupo.

- Lote "I".- No se observó el efecto esperado para el Sevensal al interaccionar con el Parlutal e inhibir la anticoncepción, pues en todas las hembras de este lote no se presentó concepción, verificándose esto por que las ratas que se sacrificaron de este lote mostraron la ausencia de preñez por no encontrarse ocupadas sus trompas de Falopio.

Los resultados obtenidos fueron muy evidentes por lo que no fué necesario efectuar un análisis estadístico.

Aún cuando la interacción farmacológica entre Fenobarbital sódico y Anticonceptivos orales combinados es conocida, con nuestros resultados podemos ver que este tipo de interacción fué difícil de observar cuando utilizamos un anticonceptivo inyectable combinado, como el Perlutal, probablemente por lo siguiente:

- Los anticonceptivos inyectables se acumulan mayormente que los anticonceptivos orales, debido a que éstos, se administran para lograr el efecto anticonceptivo por un lapso prolongado, (9) de esta manera al acumularse en el organismo, su liberación a torrente sanguíneo será lenta y periódica por lo que se podría decir que la concentración de hormonas en circulación es constante y, si el fenobarbital acelera la biotransformación de éstas, la cantidad de hormona acumulada, al liberarse, supliría la falta de las mismas en los tejidos blanco, manteniendo de esta forma el efecto anticonceptivo.

- Por otro lado, la falla anticonceptiva cuando se administra fenobarbital sódico conjuntamente con anticonceptivos de baja-dosis, es más frecuente que con anticonceptivos de alta-dosis, porque cuando en las mujeres epilépticas bajo terapia anticonvulsivante con Sevensal, se presenta hemorragia disruptiva y presumiblemente aumenta el riesgo de concepción, se aplican anticonceptivos de alta-dosis para una mayor seguridad de anticoncepción. (1,4,5,31)

En la realización de este trabajo se utilizó un anticonceptivo de alta-dosis; por lo anteriormente mencionado podemos decir que esta dosis pudo haber sido suficiente para asegurar la anticoncepción en las ratas, aún cuando se estuvo administrando Sevenal.

Aunque también pudieron influir algunas otras variables que mencionaremos a continuación:

- El tiempo empleado para la inducción enzimática en los animales (2 semanas) pudo haber sido insuficiente, pues el grado por el cual la inducción enzimática ocurre no es predecible o apreciable (13), y por lo tanto podría ser una de las razones por las que no observamos la interacción farmacológica entre Sevenal y Parlutal.

- Así mismo, es importante mencionar la variabilidad biológica como un factor que puede modificar la respuesta de los fármacos y en este caso la interacción farmacológica esperada, ya que cabe hacer notar que aún algunas mujeres que tienen mucho tiempo bajo tratamiento con fenobarbital y toman anticonceptivos no han mostrado falla anticonceptiva. (35)

Por lo anteriormente señalado, se concluye lo siguiente:

7. CONCLUSIONES.

Sevenal y Perlutal a las dosis empleadas y bajo nuestras condiciones de trabajo, no nos mostraron la interacción farmacológica esperada, la cual, según bibliografía ocurre con anticonceptivos orales; es decir que, el Sevenal no modificó el efecto del Perlutal, por lo que el anticonceptivo pudo inhibir la concepción.

8. COMENTARIOS.

Con la información obtenida en este trabajo, diremos que el Perlutal podría ser una alternativa más confiable que los anticonceptivos orales para el control natal en mujeres epilépticas bajo tratamiento con Sevenal.

Concientes de que es importante conocer con mayor seguridad si se lleva a cabo o no la interacción farmacológica entre Sevenal y Perlutal, por lo ya dicho, podríamos sugerir que, si se le da seguimiento al experimento realizado en esta tesis, se modifiquen algunas condiciones de trabajo, como pueden ser:

- Que el tiempo utilizado en provocar la inducción enzimática con Sevenal en las ratas, sea más prolongado.

- Que se trabaje con un anticonceptivo inyectable combinado de baja-dosis, a la par que con Perlutal (anticonceptivo inyectable combinado de alta-dosis) para de esta forma poder comparar y conocer con que fármaco anticonceptivo a determinada dosis, se lleva favorablemente la interacción farmacológica con Sevenal.

9. RESUMEN.

En este trabajo se trató de inducir experimentalmente la interacción farmacológica entre Sevenal (Fenobarbital sódico) y Perlutal (Anticonceptivo inyectable combinado), utilizando para ello 25 ratas hembras y 10 ratas machos, raza Winstar en ambos sexos.

La parte experimental se dividió en dos fases:

La primera fase tuvo como propósito comprobar la fertilidad de todas las hembras.

La segunda fase consistió en provocar la interacción farmacológica, para lo cual se agruparon a las hembras en 4 lotes; los lotes "B", "S" y "P" de 5 hembras cada uno, y, el lote "I" de 10 hembras. El lote "B" sirvió como blanco sin fármaco. El lote "S" se ocupó como grupo con aplicación de Sevenal. Se utilizó como grupo con aplicación de Perlutal al lote "P", y, el lote "I" para llevar a cabo la interacción farmacológica. A cada lote se le aplicó el fármaco correspondiente en dosis terapéuticas.

Una vez conocidos los resultados, se hizo un análisis de los mismos para llegar a la conclusión de que la interacción farmacológica entre Sevenal y Perlutal no se llevó a cabo lo suficientemente como para inhibir el efecto anticonceptivo, bajo nuestras condiciones de trabajo.

10. BIBLIOGRAFIA.

- (1) Albanese, Joseph A., Thomas Bond.

Drug Interactions. Basic Principles and Clinical Problems.

Mc Graw - Hill Book Company 1978 pp 37-60

- (2) Aronson, Jeffrey K., Graham - Smith.

Adverse drug interactions, Clinical Pharmacology.

Br. Medical Journal 1981 282(22):288-291

- (3) Back, A.M. Breckenridge.

The effect of oral contraceptive steroids and enzyme inducing drugs on sex hormone binding globulin capacity in women.

Br. J. Clin. Pharmacol. 1980 9:115

- (4) Back, A.M. Breckenridge.

Phenobarbitone Interaction with oral contraceptive steroids in the rabbit and rat.

Pharmac. 1980 69:441-452

- (5) Back D.J., Eates M.

The Interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy.

Contraception. Nov. 1980 22(5):495-503

- (6) Bevan John A.
Fundamentos de Farmacología
Ed. HARLA 2ª edición 1982 pp 263-324.
- (7) Bowman Rand West.
Farmacología
Ed, JIMS Barcelona 1ª edición 1970 pp 563-567
- (8) Brazeau Gayle A.
Modern drug delivery systems for contraception.
Pharmacy International Marzo 1985 pp 69-74
- (9) Cervantes A., Gorodovsky J,
Anticonceptivos Inyectables
Ginec. Obstet. Méx. Oct. 1973 34:369-381.
- (10) Craig Charles R. Stitzel.
Farmacología Médica
Ed. Interamericana 1985 México pp 495-559
- (11) D'Arcy P.F.
Oral contraceptive in epilepsy
Pharmacy International Nov. 1986 7:268-269.
- (12) Drill, Joseph R.D.
Farmacología Médica
La Prensa Médica Mexicana 2ª edición 1978 pp 241-267.

- (13) Elkington, K.W., Mattson M.D., Orme M.
Use of oral contraceptive by women with epilepsy.
J.A.M.A. Dec 5 1986 256(21):2961-2962
- (14) Ellis, Jeffrey
Low-dose oral contraceptives: Progestin, potency, androgenicity,
and atherogenic potential.
Clin Ther. 1986 8(6):607-618
- (15) Fuchs, Victor H.
Expenditures for reproduction - related health care.
J.A.M.A. Jan 3 1986 255(1):76-81
- (16) García Valdecasas
Farmacología
ESPAXS 7ª edición 1978 España pp 215-220
- (17) Goodman, Gilman.
Bases Farmacológicas de la Terapéutica
Ed. Médica Panamericana 7ª edición 1986 pp 1341-1365, 432-455,
334-363.
- (18) Goth, Andres.
Farmacología Médica
Ed. DOYMA 11ª edición 1984 España pp 264-268, 284-291.
- (19) Grimes, David A., M.D.
Reversible contraception for the 1980s
J.A.M.A. Jan 3 1986 255(1): 69-75

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- (19) Grimes, David A., M.D.
Reversible contraception for the 1980s
J.A.M.A. Jan 3 1986 255(1):69-75
- (20) Hayes, Arthur H.
Interacciones Medicamentosas.
Tribuna Médica Mayo 2 1984 pp. 20-35.
- (21) Ho, I.K.
Mechanism of Action of Barbiturates.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1981 21:83-111
- (22) Hume, C.W.
The ufaa handbook on the care and management of laboratory animals.
Ed. U.F.A.W. 4ª edición 1972 pp. 199-211
- (23) Intermed Communications. Book Division.
Guía Profesional de Medicamentos.
Ed. El Manual Moderno 2ª edición 1984 pp. 241,242, 440-442.
- (24) Janz D., Schmidt D.
Antiepileptic drugs and failure of oral contraceptives.
The Lancet June 1 1974:113

- (25) Katzung, Bertram G.
Farmacología Básica y Clínica.
Ed. Manual Moderno 2ª edición 1986 Méx. pp 254-290; 452-470.
- (26) Lara Ricalde Roger, Aznar Ramos Ramón.
Anticonceptivos orales y alteraciones metabólicas.
Ginec. y Obstet. de Méx. 1986 54:212-215
- (27) Levin W., Welch R.H.
Decreased uterotropic potency of oral contraceptives in rats
pretreated with phenobarbital.
Endocrinology 1968 83:149-156.
- (28) Litter Manuel.
Farmacología Experimental y Clínica.
Ed. El Ateneo 7ª edición 1986 pp 241-252; 311-319.
- (29) Maggi Adriana, Perez Jorge.
Role of female gonadal hormones in the CNS: Clinical and Experimental aspects.
Life Sciences 1985 37(10):893-906.
- (30) Mattson Richard H., Cramer Joyce A.
Epilepsy, Sex hormones and Antiepileptic drugs.
Epilepsia 1985 26(Suppl. 1) S40-S51.

- (31) Mattson Richard H., Crnner Joyce A.
Use of oral contraceptives by woman with Epilepsy
J.A.M.A. Jul. 1986 256(2):238-240.
- (32) Mishell, Daniel R. Jr.
Noncontraceptive health benefits of oral steroidal contraceptives.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1982 142:809-816
- (33) Mumford J.P.
Drugs affecting oral contraceptives.
Br. Medical Journal May. 1974 pp 333,334.
- (34) O.M.S. Crónica.
Algunos hechos en torno a los anticonceptivos inyectables: Memorandum de una reunión de la O.M.S.
Bol. of Sanit. Panam. 1984 94(2):176-192.
- (35) Orme M.L'E.
The Clinical Pharmacology of oral contraceptive steroids.
Br. J. Clin. Pharmacol. 1982 14:31-42.
- (36) Park, B.K.
Assesment of the drug metabolism capacity of liver.
Br.J. Clin. Pharmacol. 1982 14:631-651.
- (37) Park, B.K.
Clinical assesment of enzyme induction and enzyme inhibition.
Pharmacy International 1986 7:123-129.

- (38) Quevauvilliers, Perlemuter, Obraska, Kopf.
Cuadernos de Fisiología normal y patológica Vol. 2.
Ed. Toray-Mason S.A. 2ª edición 1974 España pp 37-71.
- (39) Rafnsson V., Bengtsson.
Female sex hormones and the erythrocyte sedimentation rate.
Scand.J. Clin. Lab. Invest. 1981 41:729-733.
- (40) Remington's Pharmaceutical Sciences
Mack Publishing Company 17th edition 1985 Pensilvania pp 983-996;
1065-1069.
- (41) Rosenstein Emilio.
Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.
Ed. P.L.M. S.A. de C.V. 33ª edición 1987
- (42) Schilze K.H., Truitt A.
Steroid hormone and receptors.
Acta Endocrinol. (Copenh.) 1978 88(Supl. 218):1-66
- (43) Seomegna Antonio, Lee Alicia W.
Evaluation of an injectable progestin-estrogen as a contraceptive.
Am. J. of Obstet. and Gynecol. 1970 pp. 1147-1155.

(44) Smith, Dennis B.

A comparison of the toxicity effects of the anticonvulsants
Enterobarb (Antilon, DMMP) and Phenobarbital in normal human
volunteers.

Epilepsia 1986 27(2):149-155.

(45) Sohn Richard S.

Anticonvulsant Drug Mechanism.

Arch. Neurol. Sep. 1976 33:626-629.

(46) Spadoni Manlio.

Peligro de los Medicamentos.

Ed. CECSA 1ª edición 1978 España pp 110-121.

(47) Velasco M., Otero E.

Epilepsia: Principios y Práctica.

I.M.S.S. 1985 1ª edición pp 257-272.

(48) Wanwimolruk Sompon.

Effect of age on the pharmacodynamics of phenobarbital and ethanol
in rats.

Journal of Pharm. Sciences jul. 1987 76(7):503-507.

(49) Zárate Treviño A., Canales P.E.

Ginecología

I.M.S.S. Editor: Méndez Cervantes F. 1983 pp 475-487.

(50) Ziporin Terra.

Antiepileptics: Age-old search for effective therapy continues.

J.A.M.A. Jul. 1985 254(3): 329-333.