

55
2 ej



Universidad Nacional Autónoma
de México

Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLAN



“INTERACCION FARMACOLOGICA ENTRE WARFARINA Y FENILBUTAZONA EN CONEJOS DE RAZA NUEVA ZELANDA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
OLIMPIA ROXANA PONCE CRIPPA

Directora de Tesis:

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

	Hoja.
I. Introducción.	1
II. Marco Teórico	
IIa. Generalidades sobre Interacciones Farmacológicas.	3
IIb. Fisiología Normal de la Coagulación.	9
IIc. Generalidades sobre Anticoagulantes (Warfarina).	12
IId. Generalidades sobre Antiinflamatorios.	16
IIe. Antiinflamatorios no esteroideos (Fenilbutazona).	17
IIf. Interacción farmacológica entre Warfarina y Fenilbutazona.	21
III. Planteamiento del problema.	23
IV. Objetivo.	24
V. Materiales y Métodos.	25
VI. Descripción experimental.	32
VII. Resultados y Análisis de Resultados.	35
VIII. Conclusiones.	49
IX. Comentarios.	50
X. Referencias.	53

RESUMEN

Dada la frecuencia de uso de medicamentos basados en terapias combinadas y el riesgo de que se presenten interacciones farmacológicas, el presente trabajo tiene como finalidad inducir la interacción farmacológica entre Warfarina (anticoagulante oral) y la Fenilbutazona (Antiinflamatorio no esteroideo), lo anterior utilizando al conejo de raza Nueva Zelanda como animal de experimentación.

Para llevar a cabo la inducción de la interacción se requirió un lote de conejos adultos los cuales se dividieron en 4 sublotos; Lote control, Lote con Warfarina, Lote con Fenilbutazona y el lote de la interacción, tomando como variable de respuesta el Tiempo de Protrombina, por el método de Quick.

Los resultados muestran que la interacción entre Warfarina y Fenilbutazona es de tipo sinérgico presentándose inmediatamente, así mismo, al suspender la administración de Warfarina y continuando con la terapia antiinflamatoria se mantiene el sinergismo con los tiempos similares a los obtenidos en la terapia combinada sin la suspensión de Fenilbutazona.

Los resultados fueron tratados estadísticamente con un análisis de bloques aleatorios.

Finalmente se concluye que la interacción farmacológica obtenida es un sinergismo demostrado con un 99% de confianza.

I. INTRODUCCION.

La utilización de varios fármacos en el tratamiento de enfermedades con cuadro clínico y sintomatología múltiple, ha provocado un uso indiscriminado de medicamentos basados en terapias combinadas considerando someramente los siguientes puntos^(1,3,15,24):

- 1) Los peligros que se pueden originar al mezclar dos o más medicamentos con la posibilidad de originar interacciones farmacológicas y,
- 2) el riesgo latente de la automedicación, en donde no se toman en cuenta todos los componentes de la formulación, ni la etiología de los signos.

Se ha observado que la posibilidad de que ocurra una interacción farmacológica, aumenta proporcionalmente al número de fármacos que recibe el paciente, aunque este tipo de administración es justificable médicamente, se debe considerar la posibilidad de que se presente dicha interacción, y limitar el número de medicamentos que se prescriben simultáneamente a un paciente por medio de terapias racionales y valoradas.

La Farmacia Hospitalaria es la disciplina profesional, de reciente aplicación en México, que tiene por objetivo el ofrecer un servicio farmacéutico de calidad al paciente; esta área incluye

diferentes actividades llevadas a cabo por el Químico Farmacéutico Biólogo entre las que destacan, el análisis farmacológico de la prescripción médica. Este análisis está basado en la evaluación de posibles interacciones farmacológicas, posibles Reacciones adversas, posibles incompatibilidades y la elaboración de un perfil terapéutico que beneficie siempre la salud del paciente.

Actualmente, el Químico Farmacéutico Biólogo, está teniendo un amplio desarrollo en el área de Farmacia Hospitalaria colaborando con el médico en la evaluación de las terapias farmacológicas antes de que el paciente la reciba y por tanto colaborar en el cuidado y mantenimiento de la salud.

En los diferentes servicios hospitalarios, los anticoagulantes, particularmente los orales, se emplean con gran frecuencia. Esto ha provocado que al aplicar los otros fármacos se observen interacciones farmacológicas en algunos casos imprevistas.

Por otro lado, el empleo de Fenilbutazona por sus efectos como analgésico y antiinflamatorio, es frecuente, sobre todo en aquellos pacientes a los que por diversas razones (por ejemplo alergias) se contraindica el uso de otros medicamentos como la aspirina.

Dada la posibilidad de uso de los anticoagulantes cumarínicos junto con Fenilbutazona en terapias combinadas, y debido a la severidad de los efectos que esta interacción produce, (particularmente las hemorragias) ha motivado este trabajo de tesis, en el cual se induce la interacción farmacológica entre Warfarina y Fenilbutazona tomando como animal de experimentación el conejo.

II. MARCO TEORICO.

IIa. Interacciones Farmacológicas

El término interacciones farmacológicas surge cuando el efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico de un fármaco se modifica dentro o fuera del organismo por la acción de un segundo fármaco. A medida que aumenta el número de fármacos administrados, las posibilidades de que se presente una interacción son mayores^(7,8,24,25).

Como consecuencia de la interacción, el efecto resultante puede ser de dos tipos^(1,6,12,19):

- a) Aumento del efecto o sinergismo.
- b) Disminución o anulación del efecto, también llamado antagonismo.

Cualquiera que sea el resultado, se tiene la posibilidad de fracasar en la terapia o de obtener Reacciones Adversas impredecibles en ambos casos, producto de la interacción.

Una Interacción farmacológica se puede presentar cuando la acción del fármaco A interfiere con cualquiera de los procesos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos del fármaco B^(5,8,13,15,20).

IIb. Fisiología normal de la coagulación.

El término "Coagulación sanguínea" se utiliza para denotar las reacciones que provocan la formación del coágulo el cual está constituido por unidades de fibrina polimerizadas^(2,11,20,30).

La mayoría de los factores de coagulación existen en forma inactiva o precursora de manera que la sangre permanece líquida hasta que su coagulación inicia por el contacto con tejidos lesionados, plaquetas lisadas o externamente con la superficie del cristal; por lo tanto la formación de un coágulo es el resultado de complicadas reacciones bioquímicas; este proceso puede explicarse en 3 fases:

a) Fase vascular: En esta fase se presenta la vasoconstricción, los vasos sanguíneos provocan un flujo más lento cerca de las zonas lesionadas, favoreciendo la adhesión plaquetaria y de otras células sanguíneas para así formar un trombo blando^(2,4,10,11).

b) Fase plaquetaria: Es en esta etapa donde se adhieren las plaquetas al tejido dañado formando un trombo, las plaquetas adheridas como refuerzo liberan ADP, Colágena y factores plaquetarios que inducen la fase plasmática formándose un trombo plaquetario^(2,3,10,11,31).

c) Fase plasmática: En esta última fase, se encuentran factores que en condiciones normales se permanecen inactivos en circulación, se activan al entrar en contacto con sustancias ajenas en sangre; en este caso lo son, la colágena, ADP y el trombo blando plaquetario^(2,3,4,11,30), entre otras.

De esta manera se encuentran Interacciones farmacológicas en los procesos farmacocinéticos de:

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

o en el proceso farmacodinámico responsable de los efectos que produce un fármaco en el organismo como pueden ser:

- a) Efecto Terapéutico
- b) Efecto Adverso

En cualquiera de las fases antes mencionadas que pudieran verse afectadas como productos de una Interacción farmacológica, se puede obtener un sinergismo o un antagonismo.

El Sinergismo es el aumento de la acción farmacológica de un fármaco por acción de otro ^(5,6,8,13,14).

Pueden presentarse cuatro tipos de sinergismo:

1. Sinergismo infraaditivo: Se obtiene cuando el efecto resultante de la Interacción farmacológica es menor a la suma de los efectos de los fármacos que provocan la Interacción ^(5,6,8).

2. Sinergismo de suma o aditivo: En éste, el efecto producido por la administración de dos o más fármacos es igual a la suma de ambos efectos individuales ^(1,5,6,8,12).

3. Sinergismo de Potencialización: Es en el cual el efecto producido por la administración de dos fármacos es mayor a la suma de los efectos individuales ^(1,5,6,8,12,15,16).

4. Sinergismo de Supersensibilización: En éste, un fármaco que normalmente es activo por la adición de un fármaco que no lo es, se ve aumentado el efecto del primero^(5,8,12).

Se llama Antagonismo a la disminución o anulación del efecto farmacológico de un fármaco por la acción de otro, de acuerdo a su mecanismo existen cuatro tipos:

1. Antagonismo Competitivo: Es el resultado de la combinación de ambos fármacos con el mismo receptor^(4,5,6,13,15)

2. Antagonismo no competitivo: En este caso, es el resultado de la combinación de los fármacos pero con diferente receptor^(6,15)

3. Dualismo competitivo: Se presenta cuando un fármaco agonista parcial, presenta menor actividad que otro, sin ser nula. Si se aplican pequeñas dosis del agonista competitivo se obtendrá un sinergismo de suma, mientras que a altas concentraciones del mismo, se observará un antagonismo competitivo^(1,4,5,13,16).

4. Antagonismo competitivo no reversible: Se provoca cuando el fármaco antagonista se une a los receptores del agonista mediante una combinación irreversible^(1,4,5,13,16).

El conocimiento de los mecanismos de las Interacciones farmacológicas permite al terapeuta predecir el comportamiento de dos fármacos, para evitar obstaculizar el tratamiento y obtener asociaciones medicamentosas útiles o benéficas.

El que un tratamiento medicamentoso sea juzgado como bueno o malo no depende de que se prescriban combinaciones medicamentosas o principios activos en forma aislada, sino de que se haga un correcto uso de los medicamentos, lo que resulta del conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, pero la ignorancia e incapacidad de reconocer los diferentes tipos de interacciones dan lugar a peligrosos daños al paciente^(16,90).

El Sinergismo o el antagonismo se puede presentar por una Interacción farmacológica que afecte la farmacocinética en cualquiera de sus fases.

Como ejemplo de una Interacción de tipo farmacocinético tenemos la que se maneja en el presente trabajo, misma que afecta la fase de distribución.

Teóricamente una Interacción farmacológica puede modificar cualquiera de los mecanismos que explican la distribución; sin embargo los aspectos más importantes de la distribución que pueden ser afectados por una Interacción farmacológica son:

- i) Transporte
- ii) Enlace
- iii) Redistribución

i) Alteración del Transporte: El grado y vía de distribución de un fármaco desde su sitio, de entrada hasta su sitio de acción, biotransformación, almacenaje y excreción puede ser profundamente influenciado por otros fármacos. Así la intensidad y duración de acción de un fármaco pueden ser afectadas por cambios en la fluidez del flujo sanguíneo, factores físicos y transporte a través de membrana^(6,12,13,21).

Fluidez del flujo sanguíneo: Cualquier fármaco que altere el grado de fluidez y/o volumen del flujo en el sistema cardiovascular o en el sistema linfático, puede alterar el grado al cual un fármaco es transportado de un área del organismo a otro afectando así la distribución de los fármaco^(6,12,19,21).

Factores físicos: La miclibilidad, solubilidad, tensión superficial, viscosidad y otras características de los fluidos ambientales del sitio de aplicación del fármaco pueden ser modificados por dichos factores; de esta manera, el que un fármaco permanezca más tiempo en el sitio de administración o que difunda más rápidamente de lo normal, ésto se puede llevar a cabo por la acción de la hialuronidasa y otros fármacos que afectan las características biofísicas, por mencionar un ejemplo^(6,19,21,21).

Transporte a través de membranas: Si un fármaco afecta o modifica cualquiera de los mecanismos de transporte de otro fármaco, por ejemplo; mecanismo de transporte activo, difusión pasiva o facilitada etc., la distribución del fármaco afectado, por consiguiente, se altera. Esta modificación es directamente proporcional al grado de variación en el transporte a través de membranas^(6,12,19,21).

ii) Desplazamiento de los sitios de enlace: Un fármaco puede interactuar con otro desplazándolo de sus sitios de enlace en proteínas plasmáticas y en tejidos, incrementándose así su actividad farmacológica al aumentar la cantidad de fármaco libre^(19,21).

En general se dice que los enlaces más fuertes son resultado de una mayor afinidad entre el fármaco y el receptor^(13,24), de esta forma los fármacos con mayor afinidad por el sitio receptor desplazarán a los fármacos con menor afinidad a él debido a esto se producen cambios en las concentraciones del fármaco desplazado, aumentando sus niveles sanguíneos, y las consecuencias que esto representa, este es el caso de la Interacción farmacológica que se estudia en el presente trabajo^(16,17,20,21).

Si los fármacos compiten por los sitios receptores en tejido, se da lugar a un aumento en la redistribución del fármaco liberado^(18,21).

El desplazamiento de un fármaco de sus sitios secundarios de enlace pueden:

- 1) Activar o potenciar su actividad fisiológica
- 2) Incrementar su toxicidad
- 3) Producir un efecto benéfico

El desplazamiento de un fármaco de sus sitios de enlace también lo deja disponible para biotransformarse y excretarse. De esta manera se remueve al fármaco en el organismo y se disminuye la duración de acción^(16,19,20,30).

El sistema de coagulación se explica con dos mecanismos, el extrínseco y el intrínseco unidos por una vía común, para su estudio se presenta la siguiente explicación.

Al presentarse una lesión vascular existe la liberación de Colágena en el sitio lesionado lo que actúa como factor de contacto que activa al factor XII convirtiéndolo en factor XIIa, este a su vez activa al factor XI para formar al factor XIa, mismo que activa al factor IX para tener factor IXa. A su vez el factor IXa forma un complejo con el factor VII, Ca^{2+} y fosfolípidos, el cual activará al factor X, para convertirlo en factor Xa. ———(Vía intrínseca)

Por otro lado, por la misma lesión vascular se libera de tejido el factor III, mismo que forma un complejo con el factor VII y Ca^{2+} que va a activar al factor X para convertirlo en Xa. ———(Vía extrínseca).

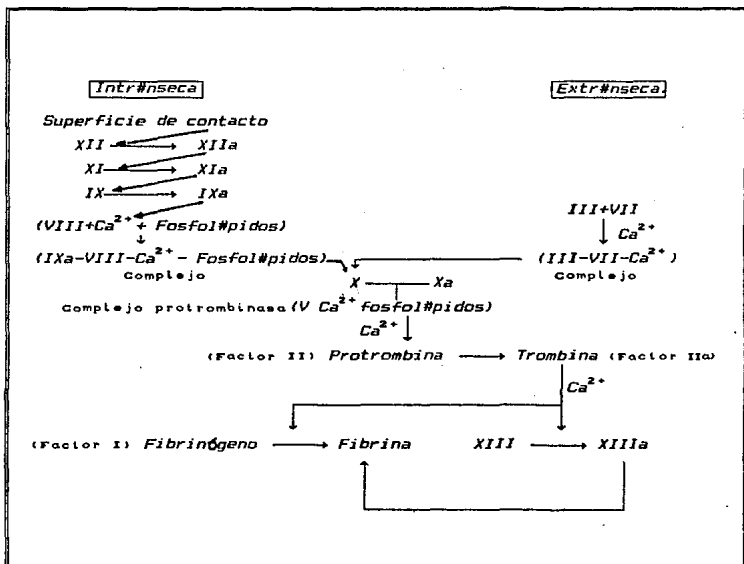
Una vez llevada la activación del factor X por cualquiera de las dos vías, el factor Xa activará al factor II, por mediación de un complejo formado por factor V, Ca^{2+} y Fosfolípidos.

La activación del factor II (protrombina) tiene como consecuencia la formación de trombo (factor IIa). La cual activa al factor I [fibrinógeno] para formar fibrina. A su vez, la trombina interviene en la activación del factor XIII, formando factor XIIIa el cual interactúa con la fibrina, polimerizándola y de esta manera haciendo estable el trombo formado.

Los dos sistemas se llevan a cabo con la activación de factores plasmáticos^(2,3,4,10,11) representados en el esquema No. 1

Esquema No. 1

ESQUEMA DE LA COAGULACION SANGUINEA.



Esquema No. 1. Esquema de coagulación.

IIc. Generalidades sobre Anticoagulantes.

Cuando se requiere que disminuya la coagulación de la sangre en estados patológicos tales como: La tromboembolia venosa, arteriopatía coronaria o cerebral, policitemia, hipertensión pulmonar y diversos fenómenos embólicos, se administran sustancias que impiden o retardan la coagulación sanguínea^(5,6,8,12,19).

En procesos tromboembólicos el tratamiento con anticoagulantes evitan la formación de nuevos émbolos y por lo tanto la propagación de coágulos, ya que en las venas la formación de trombos suele acompañarse de flebitis^(1,11,17,20,21,22).

Terapéuticamente existen dos clases de anticoagulantes:

- 1) Anticoagulantes de acción indirecta: A este grupo corresponden los anticoagulantes sintéticos u orales, dentro de los cuales se encuentran las cumarinas e indandionas^(4,8,12,19,20,25)
- 2) Anticoagulante de acción directa: Como lo es la heparina^(8,12)

Los anticoagulante de utilidad clínica son:

- a) De acción indirecta: Estos actúan inhibiendo la síntesis de factores dependientes de vitamina K como lo son las cumarinas (este anticoagulante tiene acción in vivo)^(4,8,12,25).
- b) De acción directa: En este caso se encuentra la heparina ya que actúa directamente sobre el mecanismo de coagulación^(6,15,16,17).

De los dos grupos anteriores los que revisten importancia en el presente estudio son las cumarinas.

Mecanismo de acción:

La warfarina, es el prototipo de los anticoagulantes cumarínicos cuyo efecto terapéutico depende de su propiedad para prolongar el T.P. mediante el bloqueo de la γ -carboxilación de diversos residuos de glutamato en la protrombina y en los factores VII, IX y X, lo que genera moléculas incompletas y biológicamente inactivas, la síntesis de estas proteínas se efectúa en el hígado y requieren de vitamina K^(1,2,4). La carboxilación de las proteínas se acopia en forma fisiológica con la desactivación oxidativa de la vitamina K^(3,2,3,4).

El anticoagulante impide el metabolismo reductivo del epóxido de vitamina K hacia su forma activa de hidroquinona.

La similitud de la estructura de la vitamina K y los compuestos cumarínicos produce que estos últimos actúen como antimetabolitos o sustancias hipoprotrombémicas^(3,4). Fig. No. 1

fig. No. 1

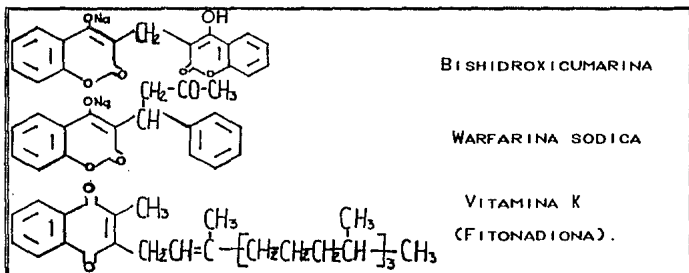


Fig. 1. Cuadro representativo de la similitud estructural de la vitamina K y los compuestos cumarínicos.

Farmacocinética

La warfarina se absorbe bien por el tracto gastrointestinal, los alimentos disminuyen la velocidad de absorción más no la cantidad absorbida. Más del 98% de la warfarina racémica se une a albúmina plasmática, con una vida media de 36 horas, por tanto se da un proceso de lenta liberación^(9,10,92).

Este fármaco es biotransformado en el hígado por el sistema enzimático microsomal, se excreta en orina y sus productos de degradación tienen una vida media de 1.5-2.5 días.

Se administra por vía oral, intramuscular o intravenosa, sus efectos se manifiestan entre 0.5 y 3 días después de la primera administración. La warfarina atraviesa barrera placentaria por lo que se contraíndica en el embarazo; en la etapa de lactancia, ya que esta se excreta por leche materna; en casos de hipertensión severa, disfunción hepática y en deficiencia de vitamina K o calcio, no es recomendable su uso^(22,93).

La dosificación y el control de la terapia, se lleva a cabo mediante la prueba del Tiempo de Protrombina (T.P.) por el método de Quick.

En los pacientes que reciben esta terapia, el T.P. debe mantenerse de 2 a 2.5 veces más alto que el T.P. normal^(9,10,5,12).

Los efectos adversos que presenta son: Síndrome de "dedos púrpura", insuficiencia suprarrenal, hepatotoxicidad, sangrado de encías, úlceras, moretones espontáneos, sangrado menstrual de mayor volumen al habitual, hemorragias internas que pueden causar daño al paciente; ésto puede revertirse con transfusiones de sangre fresca, o la administración de concentrados plasmáticos ricos en factores deprimidos y la administración del agonista que es la vitamina K^(2,6,6,7).

El esquema de dosificación que se sigue es el siguiente: En caso de adulto la dosis inicial es de 0.14-0.21mg/Kg de peso al día durante dos días, después 0.03-0.14mg/Kg al día, según los resultados del T.P.. La dosis pediátrica habitual no se ha establecido. Los valores de T.P. en pacientes que reciben terapia anticoagulante deben mantenerse de 2-2.5 veces mayor que el normal (12 segundos en el humano, es decir entre 24-30 segundos)^(22,23).

La vía de administración usada es la oral, la prolongación excesiva del T.P. se maneja, suspendiendo temporalmente el tratamiento, de ser necesario administrar vitamina K por vía oral o intravenosa, con una dosis de 1-5 mg para una dosis discreta, y de 20-40 mg para una sobredosis^(10,11,18,20,23).

Para determinar la dosis adecuada de mantenimiento, se lleva a cabo el monitoreo del T.P. por medio del método de Quick, que es el más sensible a los cambios de concentración de los factores II, VII, IX y X^(18,19,20).

IId. Generalidades sobre antiInflamatorios.

La inflamación, ya sea provocada por agresión externa (traumática, química o microbiana) o por agresión interna (autoinmunización, reacción Ag-Ac), provoca una serie de fenómenos característicos que se definen como: "El conjunto de reacciones del tejido conectivo vascular que constituyen la respuesta a una alteración de los tejidos y que conduce a su eliminación".

Actualmente se cuenta con una serie de fármacos que son capaces de frenar este proceso en cualquiera de sus fases e incluso suprimirlo ^(20,22,29,30,32).

El efecto antiinflamatorio en el hombre se observa en procesos reumáticos crónicos de tipo inflamatorio como la artritis reumatoide, en que no solo disminuye el dolor, sino también la tumefacción y al rigidez articular.

Analgésicos, antipiréticos no salicilicos:
Pirazolonas y sus derivados.

Son compuestos de origen sintético que derivan del pirazol, compuesto heterocíclico con 2 átomos de Nitrógeno y 3 átomos de Carbono^(5,8,9,10,19,20,23). Fig. No. 2

fig. No. 2

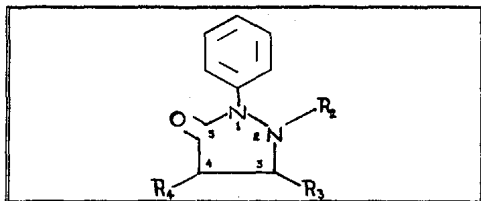


Figura 2. Estructura química de las pirazolonas.

Los principales fármacos de este grupo son:

- a) Antipirina o Fenazona.
- b) Propifenazona se usa unida con fármacos analgésicos
- c) Fenilbutazona.
- d) Dipirona.

De los fármacos anteriormente mencionados la Fenilbutazona fué la que se eligió para este estudio ya que posee características antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas requeridas en algunos casos clínicos.

Mecanismo y sitios de acción

La Fenilbutazona posee todos los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, también tiene efectos sobre la reabsorción tubular de ácido úrico, su mecanismo de acción se explica a continuación.

La acción antiinflamatoria se enfoca a la disminución en la biosíntesis de prostaglandinas PGE_1 , PGE_2 , $PGE_{2\alpha}$, actuando sobre la enzima prostaglandina sintetasa, que es la que transforma a los ácidos grasos insaturados precursores de las PGE ; dicha inhibición la realiza en los focos inflamatorios y constituye el mecanismo responsable de la mejoría en procesos reumáticos crónicos^(8,10,25).

La acción Analgésica se basa en el hecho de que las Prostaglandinas inducen dolor en concentraciones que difícilmente se producen en condiciones fisiológicas. En cambio estimulan la potencia de las sustancias analgésicas^(10,25), como la bradiquina que estimula las terminaciones nerviosas de las fibras C no mielinizadas y de las fibras A γ de pequeño diámetro para reducir el impulso aferente nocivo.

Los agentes no esteroideos son los más efectivos para aliviar dolor de intensidad de leve a moderada, aunque pueden ser más efectivos los analgésicos narcóticos.

La antipiréxia se da durante la fiebre, el sistema regulador de la temperatura se mantiene a un nivel más alto del normal. El estímulo para el desplazamiento a este nivel está constituido por la acción de un pirógeno endógeno sobre las neuronas del sistema termoregulador en el hipotálamo preóptico^(16,19,25,26,29).

La acción antipirética también se atribuye a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética

La Fenilbutazona es un derivado de las pirazolonas, compuestos sintéticos heterocíclicos aromáticos cuya estructura orgánica es (1,2 - difenil -4- butil, pirazolindandlona -3,5- butazolidina) fig. No.3

fig. No.3

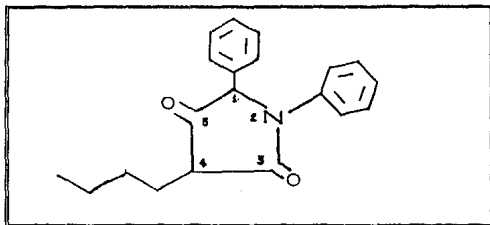


Figura 3. Estructura química de la Fenilbutazona.

Es un polvo blanco o ligeramente amarillo de sabor amargo; soluble en alcohol, éter y agua^(D). Es un potente analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Se administra por vía oral, ya que se absorbe rápida y completamente por el conducto gastrointestinal, alcanzando su máxima concentración plasmática en 2 horas; y por vías parenterales la máxima concentración se

alcanza hasta las 6 ó 10 horas; se considera que ésto se debe a la precipitación del fármaco en los tejidos de los cuales se libera lentamente^(8,17,25), explicándose así su vida media de 72 horas.

Una vez absorbida, pasa a torrente sanguíneo donde se encuentra unida a proteínas plasmáticas, especialmente albúmina, en un 90 o 98%; y una ligera acumulación en riñón, pulmón, corazón, y las adrenales.

La mayor parte del fármaco se metaboliza y su eliminación es por orina, siendo lenta debido a que una vez filtrado por los glomérulos se reabsorbe por los túbulos renales.

La dosis habitual es de 2.86-4.29mg/kg de peso al día por vía oral^(10,22,25). La dosis de mantenimiento es de 1.43 a 2.86mg/kg por espacio de una semana. Aún después de 7-10 días de haber suspendido su administración, se encuentran residuos de fármaco en el plasma.

II. Interacción farmacológica entre Fenilbutazona y Warfarina.

En la clínica, los pacientes que reciben terapia con anticoagulantes son vigilados cuidadosa y continuamente ya que cualquier cambio de concentración de este tipo de fármacos se ve reflejado en el T.P. ^(4,8,11,18,19,28,39,40).

Se sabe que uno de los fármacos con el que interactúa la Warfarina, es la Fenilbutazona ^(39,40), tal interacción da como resultado no solo un aumento en la actividad hipoprotrombinémica (anticoagulante), sino también la inhibición plaquetaria y el riesgo de úlceras o hemorragias ^(1,2,4) por el aumento en la velocidad de eliminación de la Warfarina.

La interacción farmacológica se da a nivel de proteínas plasmáticas dando como resultado un sinergismo de potenciación, donde el sinergismo se debe a las propiedades de la Fenilbutazona para acetilar la albúmina y así verse aumentada la afinidad de este fármaco por la proteína plasmática, sin tener efecto en las velocidades de síntesis o degradación del complejo de protrombina ^(6,21,25,30).

En lo que se refiere a los anticoagulantes orales y concretamente a la Warfarina, ésta es susceptible a un aumento en su velocidad de eliminación y/o alteración en la respuesta anticoagulante por un fármaco que afecte la síntesis o catabolismo de los factores de coagulación, dado que está fuertemente unida a proteínas plasmáticas, es susceptible de un desplazamiento de dichos sitios de fijación, para así aumentar la acción de la

Warfarina al quedar libre en plasma y favorecer la fijación en los sitios receptores^(2,5,6,13,20).

Aunque la competencia para unirse a proteínas, incrementa la concentración libre del fármaco en el plasma, este incremento tiende a ser temporal, ya que se activa un aumento compensatorio en la eliminación del agente.

No se conoce a ciencia cierta el mecanismo de acción de dicha interacción, pero se supone que la estructura única de la Fenilbutazona, se une mucho más fuertemente con la albúmina acetilada que la Warfarina. Es poco probable que ocurra dicha interacción con dosis menores de 4.29mg/día y es más frecuente en presencia de niveles sanguíneos elevados que pueden ser producidos por dosis altas de Fenilbutazona o dosis normales con deficiencia renal^(6,9,21,22).

La interacción es fácilmente reproducible y ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben dicha terapia. Se han realizado una serie de estudios a este respecto demostrando que, se obtiene cerca de un 20% de incremento en el T.P. en sujetos normales que reciben terapias combinadas con Warfarina y Fenilbutazona en dosis usuales^(6,23,24,40).

Por todo lo anterior, al revisar los trabajos a este respecto, se nos muestra que esta interacción puede conducir a una acumulación tóxica de Warfarina y por lo tanto constituir una amenaza para la vida, dada la posible presencia de hemorragias tanto gastrointestinales como daños hepáticos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha observado en farmacia hospitalaria, la frecuencia en el aumento del T.P. al utilizar terapia combinada de anticoagulantes orales (Warfarina) y Antiinflamatorios no esteroides (Fenilbutazona), en pacientes que presentan problemas tromboembólicos asociados con reumatismos crónicos, lo que nos lleva a un deficiente manejo del paciente y la posibilidad de que se presenten interacciones farmacológicas o reacciones adversas.

Generalmente el Médico atribuye el aumento del T.P. a diversas causas tales como variaciones en el metabolismo, factores dietéticos, factores de stress, hasta variaciones de tipo biológico, entre otras; ya que no cuenta con la información para detectar las posibles interacciones.

Sin embargo, de acuerdo a la experiencia clínica y apoyándome en la literatura, encuentro que el incremento en el T.P. se debe a una interacción de tipo sinérgico entre estos dos fármacos.

Por tanto, es interesante comprobar esta interacción, dada la importancia clínica que encierra.

IV. OBJETIVO.

Demostrar la interacción farmacológica entre Warfarina y Fenilbutazona en conejos de raza Nueva Zelanda.

V. MATERIALES Y METODOS.

Material.

A) Biológico.

Para la realización del presente trabajo, se requirieron 12 conejos de raza Nueva Zelanda, con un peso promedio de 3.0 - 3.5 kg, machos, con una edad aproximada de 3.5 meses, y en condiciones ambientales y de alimentación similares.

B) Cristalería y equipo.

- .- Tubos de ensayo Pyrex.
- .- Tubos para centrifuga.
- .- Pipetas de 0.5 ml de 1/1000.
- .- Pipetas de 1.0 ml de 1/1000.
- .- Pipetas de 2.0 ml de 1/1000.
- .- Pipetas de 5.0 ml de 1/1000.
- .- Pipetas de 10.0 ml de 1/1000.
- .- Pipetas Pasteur.
- .- Probeta 100 ml.
- .- Vasos de p.p. 100 ml.
- .- Termómetro 0 a 120° C.
- .- Jeringas desechables 10, 5, y 3 ml.
- .- Agujas desechables de 21 x 32mm y de 22 x 32mm.
- .- Cánulas para administración oral.
- .- Propipetas.
- .- Agitadores.
- .- Gradilla metálica

- .- Centrifuga de 6 camisas.
- .- Balanza granataria de 2 platillos (OHAUS).
- .- Baño de agua (GRANT) Temperatura máxima 90°C
- .- Cronómetro (SPORTEX).
- .- Báscula.

- .- Cepo para conejo.
- .- Hisopos.
- .- Torundas de algodón.
- .- Piseta.

C) Reactivos.

- .- Tromboplastina líquida activada de cerebro de conejo (*Trombolaf activada, Lafon.)
- .- Cloruro de calcio 0.02 M (*)
- .- Citrato de sodio al 3.8% (*)
- .- Mezcla Xilol - Agua al 50%.
- .- Agua caliente.

D) Medicamentos.

- .- COUMADIN (Warfarina sódica)
Tabletas de 5 mg de Warfarina sódica
Caja con 25 tabletas.
Du Pont, Farmacéuticos de México, S.A.
- .- DITROBUTAL. (Ester Trimetilgálico de Fenilbutazona).
Cápsulas de 100 mg del equivalente de Fenilbutazona.
Frasco con 25 cápsulas.

Metodología.

- 1) Se sexó, pesó, y marcó a cada uno de los animales.
- 2) Se aplicó la posología correspondiente para cada animal.
- 3) Se siguió el plan de trabajo siguiente para la administración de los diferentes medicamentos y las determinaciones del Tiempo de Protrombina (T.P.).

a) Primera Etapa.

Determinaciones de los T.P. basales de los animales en investigación (12 individuos), durante 7 días.

b) Segunda Etapa.

De la población total de 12 individuos, se tomaron 9 a los cuales se les administró el anticoagulante oral (Warfarina) con una dosis de carga de 0.21mg/kg de peso, una segunda dosis de 0.14mg/kg de peso, y una dosis de mantenimiento de 0.06 mg/kg de peso, para así determinar sus valores de T.P. durante 9 días. Paralelamente se siguieron determinando los valores basales de T.P. a los 3 animales restantes a los que no se les aplicó fármaco alguno.

c) Tercera Etapa.

De los 9 individuos a los que en la etapa anterior se les administró el anticoagulante (Warfarina), se tomaron 6 a los cuales además del fármaco anterior se les administró Fenilbutazona con una dosis de carga de 4.29mg/kg de peso, y una dosis de mantenimiento de 0.03mg/kg de peso en una toma al día. Se les

determinaron los valores de T.P. por 5 días; a los 3 animales restantes de este sub-grupo, se les sigue aplicando únicamente anticoagulante oral (Warfarina) y se les siguió determinando los valores de T.P., para obtener los valores control del anticoagulante.

En forma paralela al sub-grupo de 3 animales a los que no se les había administrado ningún fármaco, se les aplicó únicamente Fenilbutazona, en las mismas dosis que a los animales que recibieron la terapia combinada, y se les determinaron los valores de T.P. durante 5 días para así obtener los valores control de Fenilbutazona.

ver esquema 2

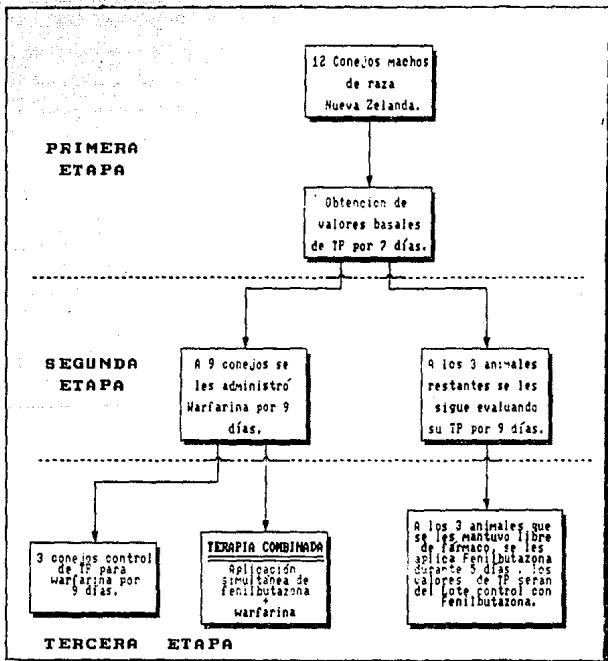
4) Técnica para la determinación del TP.

Técnica de Quick, Stanley-Brown y Bancroft para medir TP.

FUNDAMENTO.

El plasma obtenido de una sangre a la que se ha añadido un anticoagulante que fija el calcio, se coagulará en pocos segundos cuando se recalifique en presencia de Tromboplastina hística. El tiempo transcurrido entre la adición de calcio y la presencia de un coágulo es el Tiempo de Protrombina^(10,11,19).

Esquema No. 2.

ESQUEMA DE TRABAJO SEGUIDO DURANTE EL PRESENTE EXPERIMENTO.

DESARROLLO DE LA TÉCNICA.

- 1) Se colocó el conejo en el cepo, fijando las tablillas del mismo para lograr inmovilización.
- 2) Se dilataron las venas marginales con la mezcla Xilol-Agua (caliente) y masaje.
- 3) Se verificó la calidad del equipo de punción y se procedió a la obtención de la muestra, con un piquete certero y firme ya que de no ser así se ocasionará hemorragia, hematoma, y hemólisis indeseable.
- 4) Se extrajo la muestra de sangre de manera constante pero sin producir vacío en la vena (1 - 1.5 ml de sangre).
- 5) Se colocó la muestra de sangre en un tubo de ensaye que contenía 1 ml de anticoagulante por cada 9 ml de sangre a 37°C, y se invirtió suavemente el tubo para así mezclar la sangre con anticoagulante (Citrato de sodio al 3.8%).
- 6) Se centrifugaron las muestras 7 minutos a 2500 rpm para evitar la presencia de plaquetas y lípidos que pudieran interferir en la determinación. Se colocaron las muestras de plasma a 37°C.
- 7) Se colocaron 0.1ml de plasma en un tubo de ensaye, perfectamente limpio y seco para evitar interferencias y éste en baño de agua a 37°C.

"Técnica para la determinación de IP por el método de Quick"

- 8) Se transfirió a un tubo la cantidad de Cloruro de Calcio 0.02 M suficiente para el número de pruebas a efectuar y se colocaron en el baño de agua a 37°C.

- 9) Se invirtió suavemente el frasco conteniendo la Tromboplastina líquida activada 1 o 2 veces para resuspender las partículas.
- 10) Se colocaron 0.1 ml de Tromboplastina líquida activada en el fondo del tubo en el que se encontraba ya el Cloruro de Calcio y se deja unos segundos en el baño de agua hasta obtener una temperatura de 37°C.
- 11) Se vertió fuertemente 0.1 ml de la mezcla Tromboplastina -CaCl₂ dentro del tubo que contiene el plasma y simultáneamente se puso en marcha el cronómetro.
- 12) Se agitó rápidamente el tubo y se colocó en el baño de agua hasta 3 ó 4 segundos, se dejó reposar al tubo 2 ó 3 segundos fuera del baño y examinar el tubo hasta observar el coágulo, en ese momento se detuvo el cronómetro para así dar por terminada la reacción.

Todas las pruebas se hicieron por triplicado, reportándose los valores promedio de éstas. El tiempo de la primera debe ser aproximado a los otros tiempos, para ser considerados válidos.

- 13) Los datos se agruparon en tablas 1 - 6 y de esta forma son reportados.

VALORES NORMALES: Los valores normales reportados en humanos para esta prueba son de: 8.2 seg. utilizando Tromboplastina de cerebro de conejo (*), en conejo los valores basales reportados van desde 14.4 seg. a 16.1 seg. utilizando Tromboplastina líquida activada Silab^(32,33).

VI. DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL.

1.- Antes de iniciar el trabajo experimental, se estandarizó la técnica para la obtención de la muestra, así como para la determinación del T.P. (Tiempo de Protrombina).

2.- La dosis de cada uno de los fármacos fue obtenida calculando la posología correspondiente a cada animal, por lo que si existió variación de peso de una semana a otra en un mismo animal, se consideró en el momento de la administración.

3.- La administración de fármacos y la determinación del T.P. se realizó a la misma hora y bajo las mismas condiciones durante el desarrollo experimental.

4.- La administración de los fármacos se vio facilitada debido al uso de dispositivos orales creados especialmente para conejos.

5.- La terapia combinada consistió en la administración simultánea de dos fármacos: Warfarina y Fenilbutazona.

6.- Se establecieron 3 grupos controles organizados de la siguiente manera:

a) Un grupo control de animales a los cuales no se les aplicó ningún fármaco; a partir de ellos se obtuvieron valores basales de T.P.

b) Un grupo de animales a los cuales se les aplicó terapia anticoagulante, y a partir de ellos se obtuvieron los valores control con Warfarina.

c) El tercer grupo se trató con Fenilbutazona, es decir, se le aplicó la terapia antiinflamatoria.

Comparando los lotes control antes mencionados, se puede comprobar de manera estadística que los valores de T.P. reportados de la terapia combinada no se obtienen al azar, sino que se debe a la acción conjunta de los fármacos.

7.- El anticoagulante se administró por vía oral con los siguientes señalamientos:

1) Una dosis de carga de 0.21mg/Kg de peso, para alcanzar niveles sanguíneos rápidamente, y lograr el efecto anticoagulante en poco tiempo.

2) La dosis de 0.14mg/Kg de peso para mantener niveles de Warfarina en el organismo.

3) Y por último, una dosis de mantenimiento de 0.06mg/Kg de peso, para conservar el efecto anticoagulante ya que posteriormente se administró un segundo fármaco, el cual potenciaría su acción, y así el aumento fuera visiblemente más alto evitando en lo posible aquellos efectos indeseables tales como hemorragias, con lo que se expondría la vida del animal.

8.- El fármaco antiinflamatorio también se administró por vía oral, pero solo una tercera parte de la dosis terapéutica, ya que así se tiene más control para la detección de efectos indeseables en los animales a los cuales se les administró la terapia combinada.

La terapia antiinflamatoria se manejó de la siguiente manera:

- a) Se inició la terapia antiinflamatoria con 4.29mg/Kg de peso al día en una sola toma.
- b) La dosis de mantenimiento administrada fué de 2.86mg/Kg de peso también al día.

9.- El T.P. obtenido dentro del experimento fué diferente al reportado en la literatura, dado que éste último se obtiene con métodos muy sensibles, por ejemplo el fibrómetro, que es un método automatizado que detecta microfibrillas de fibrina no perceptibles a simple vista deteniéndose el reloj automáticamente.

10.- El porcentaje de incremento del efecto anticoagulante cae dentro de los reportado en la literatura^(4,20,43), considerando que existe una cierta variabilidad biológica.

VII. RESULTADOS
Y
ANÁLISIS DE RESULTADOS.

RESULTADOS.

Se realizaron las pruebas de TP para cada una de las etapas, presentándose los resultados en las tablas siguientes.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo se muestran en las tablas que aparecen a continuación, las cuales están ordenadas de acuerdo a las diferentes etapas en las que se dividió la metodología (descritas anteriormente). La tabla No.1 muestra los valores basales de T.P. de los animales sin fármaco, los límites en los que fluctúan los tiempos de protrombina van desde 12.23 hasta 13.57 segundos. En la tabla No. 2 se nos muestran los valores de T.P. obtenidos de los animales 10,11 y 12 destinados para formar el lote control con Fenilbutazona, en esta etapa se monitorea el T.P. sin ningún fármaco los cuales van desde 12.83 hasta 13.53 segundos. En la tabla No. 3 se observa el comportamiento del Tiempo de protrombina de los animales numerados del 1 al 9 a los cuales se les aplicó la terapia anticoagulante, aquí se aprecia un aumento en el rango que va de 12.5 hasta 15.61 seg. debido al efecto propio de la Warfarina de aumentar el T.P., guardando una relación directamente proporcional al número de días de aplicación del fármaco. La tabla 3a enmarca los valores de T.P. de los animales 7,8 y 9 que fueron iniciados en la terapia anticoagulante y que formaron parte de la tabla No. 3, forman ahora el lote control con Warfarina, los valores de T.P. mínimo y máximo obtenidos durante la experimentación fueron 12.50 seg y 15.70 segundos respectivamente.

Los valores de T.P. del lote control con Fenilbutazona se muestran en la tabla No. 4, dichos valores se encuentran comprendidos en un rango que va de 13.17 hasta 13.50 segundos se observa una clara similitud entre éstos y los valores descritos en la tabla No. 1 (animales libres de fármaco) debido a que la

comprendidos en un rango que va de 13.17 hasta 13.50 segundos se observa una clara similitud entre éstos y los valores descritos en la tabla No. 1 (animales libres de fármaco) debido a que la Fenilbutazona no tiene efecto sobre la coagulación sanguínea y no altera el T.P.

Las tablas No 5 y 6 muestran los T.P. obtenidos antes y después de administrar la terapia combinada (Warfarina y Fenilbutazona), observándose un valor mínimo de 15.43 seg y un máximo de 17.97 seg, es claro un notable aumento en el tiempo de protrombina debido a que la Fenilbutazona provoca un efecto sinérgico sobre la Warfarina pues aumenta la cantidad libre de fármaco circulante (Warfarina) y por lo tanto aumenta el efecto anticoagulante.

Primera Etapa.

TABLA No. I

VALORES BASALES DE T.P. (seg) DE LOS ANIMALES SIN FARMACO.

No. Conejo.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	\bar{X}_1
1	13.45		13.10		13.13		13.22
2		12.47		12.23		12.50	12.40
3	13.37		13.13		13.27		13.26
4		13.63		13.27		13.00	13.30
5	13.10		13.13		13.20		13.14
6		13.43		13.50		13.37	13.43
7	12.43		13.53		12.53		12.83
8		13.30		13.57		12.83	13.23
9	13.07		13.13		13.07		13.09
10		13.23		12.83		13.37	13.14
11	13.17		13.43		13.40		13.33
12		13.53		13.03		13.27	13.28

D = Día.

 \bar{X}_1 = Media de valores basales de T.P.

Día 7 se aplica la primera dosis de Warfarina exceptuando a los conejos 10, 11 y 12.

Segunda etapa.

Tabla No. 2

VALORES BASALES DE T.P. (seg) DE ANIMALES LIBRES DE FARMACO.

No. Conejo	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	\bar{X}_2
10		13.30		13.00		13.50		13.43		13.50
11	13.13		13.53		13.43		13.10		13.40	13.32
12		13.43		12.93		13.00		12.83		13.05

D = Día.

 \bar{X}_2 = Media de valore basales de T.P.

Tabla No.3

VALORES DE T.P. (seg) DE ANIMALES CON TERAPIA ANTICOAGULANTE.

No. Conejo.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	\bar{X}_3
1	12.50	13.60	15.70	15.77	15.50	15.43	15.57	15.40	15.43	15.46
2	13.00	13.27	15.17	15.47	15.50	15.53	15.50	15.53	15.47	15.50
3	13.37	13.30	14.77	15.07	15.47	15.57	15.40	15.47	15.40	15.46
4	12.83	13.60	15.77	15.73	15.80	15.73	15.53	15.63	15.37	15.61
5	13.37	13.07	14.83	15.23	15.33	15.50	15.57	15.50	15.50	15.48
6	13.27	13.20	15.17	15.33	15.40	15.53	15.00	15.37	15.40	15.34
7	12.50	13.03	14.60	15.07	15.17	15.23	15.20	15.27	15.13	15.20
8	12.83	13.27	15.07	15.33	15.00	15.30	15.23	15.37	15.23	15.22
9	13.00	13.33	15.40	15.70	15.43	15.53	15.60	15.60	15.47	15.49

D = Día.

 \bar{X}_3 = Media de valores de T.P. con terapia anticoagulante

Tercera etapa.

Tabla No. 3a

VALORES DE T.P. (seg) DE ANIMALES CONTROL CON WARFARINA.

No. Conejo	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	\bar{X}_{3a}
7	12.50	13.03	14.60	15.07	15.17	15.23	15.20	15.27	15.13	15.20
8	12.83	13.27	15.07	15.23	15.00	15.30	15.23	15.37	15.23	15.22
9	13.00	13.33	15.40	15.70	15.43	15.53	15.60	15.47	15.43	15.49

D = Día.

 \bar{X}_{3a} = Media de valores de T.P. con Warfarina.

Tabla No. 4

VALORES DE T.P. (seg) DE ANIMALES CONTROL CON FENILBUTAZONA.

No. Conejo.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	\bar{X}_4
10	13.27	13.20	13.23	13.20	13.30	13.24
11	13.47	13.40	13.50	13.30	13.47	13.47
12	13.23	13.30	13.20	13.17	13.37	13.25

D = Día.

 \bar{X}_4 = Media de valores de T.P. con Fenilbutazona.

Tabla No. 5.

VALORES DE T.P. (seg.) ANTES DE ADMINISTRAR LA TERAPIA COMBINADA.

No. Conejo.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	\bar{X}_5
1	15.47	16.60	17.07	17.40	16.64
2	15.67	15.50	17.00	17.10	17.32
3	15.47	16.43	17.00	17.30	16.55
4	15.63	16.30	17.10	17.30	16.58
5	15.73	16.47	17.50	-----	16.57
6	15.43	15.93	17.20	17.03	16.40

D = Día.

D₁ y D₂* Días de aplicación de Terapia combinada (muestra tomada antes de la aplicación de la misma).D₃ y D₄* Días de aplicación de solo Fenilbutazona con Warfarina suspendida (muestra tomada antes de la aplicación del fármaco).

Tabla No. 6

VALORES DE T.P. (seg.) DESPUES DE APLICAR LA TERAPIA COMBINADA.

No. Conejo.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	\bar{X}_6
1	16.57	17.13	17.60	17.63	17.23
2	15.50	17.20	17.63	17.67	17.00
3	16.60	17.23	17.40	17.50	17.18
4	16.47	17.10	17.57	17.53	17.17
5	16.83	17.47	17.97	-----	17.42
6	16.37	17.47	17.43	17.40	17.17

D = Día.

D₁ y D₂* Días de aplicación de terapia combinada (muestra tomada después de la aplicación de la misma).D₃ y D₄* Días de aplicación de solo Fenilbutazona con Warfarina suspendida (muestra tomada después de la aplicación de dicho fármaco).

Tabla No. 7

MEDIA Y DESVIACIONES ESTANDAR DE LOS TRATAMIENTOS EN LA
TERAPIA COMBINADA.

No. Conejo.	Aplicación de la terapia combinada.		Aplicación de solo Fenilbutazona.	
	Antes de	Después de	Antes de	Después de
1	16.04	16.85	17.23	17.62
2	16.09	16.35	17.05	17.63
3	15.95	16.91	17.15	17.45
4	15.97	16.78	17.10	17.55
5	16.10	17.15	17.50	17.97
6	15.68	16.92	17.12	17.42
	$\bar{X}=15.97$	$\bar{X}=16.83$	$\bar{X}^*=17.12$	$\bar{X}^*=17.61$
	$\sigma_n=0.1418$	$\sigma_n=0.2417$	$\sigma_n^*=0.1483$	$\sigma_n^*=0.1810$

\bar{X} : Media de los valores de T.P. obtenidos antes y después de la aplicación de la terapia combinada.

σ_n : Desviación estándar de los valores de T.P. obtenidos antes y después de la aplicación de la terapia combinada.

\bar{X}^* : Media de los valores de T.P. obtenidos antes y después de la aplicación de solo Fenilbutazona, con Warfarina suspendida.

σ_n^* : Desviación estándar de los valores de T.P. obtenidos antes y después de la aplicación de solo Fenilbutazona, con Warfarina suspendida.

Tabla No. 8

TABLA REPRESENTATIVA DE LOS VALORES ESTADISTICOS
DE LOS LOTES EXPERIMENTALES

Grupos de animales.	Medja aritmética	Desviación estándar.	Coef. de variación (%).
Control	13.14	0.2646	2.01
Lote con Warfarina.	15.30	0.3765	2.46
Lote con Fenilbutazona.	13.31	0.0873	0.06
Lote de Interacción.	16.83	0.2417	1.43

En la tabla anterior se muestra que las medias obtenidas durante el experimento se mantuvieron de manera muy cercana a lo esperado, lo anterior lo comprobé al comparar los valores medios de los lotes control y el lote con Fenilbutazona mostrando una ligera semejanza, esto debido a que la Fenilbutazona no altera el T.P. y por lo tanto es de esperarse valores similares, el valor promedio obtenido de la interacción fué notablemente más elevado, respondiendo a las expectativas del efecto combinado de los fármacos interactuantes.

El Coeficiente de variación indica que el experimento se mantuvo controlado y que si existió alguna variación notable fué producto indudablemente de la variabilidad biológica.

En la tabla anteriormente explicada encontré puntos significativos, por lo tanto se elaboró una comparación entre las medias que mostró lo siguiente:

Tabla No. 9

COMPARACION DE LAS MEDIAS DE LOS LOTES EXPERIMENTALES[⊖]

Comparación entre grupos.	Nivel de significancia.	Intervalo de confianza $\bar{X} + t_{\alpha} / z \sqrt{\frac{s}{n}}$ m $\bar{X} - t_{\alpha} / z \sqrt{\frac{s}{n}}$
Control Vs Lote con Warfarina	*	13.9688 m 14.4712
Control Vs Lote con Fenilbutazona	N.S.	-----
Control Vs L. de interacción	**	14.2670 m 14.7030
Lote c/Warfarina Vs. Lote c/Fenil.	*	14.0512 m 14.5588
Lote c/ Warfarina Vs Lote Interacción	*	15.7659 m 16.3641
Lote c/ Fenil. Vs. L. Interacción	**	14.9278 m 15.2122

⊖ *Empleando la prueba de comparación de medias.

N.S. = valores no significativos.

* = valores significativos.

** = valores altamente significativos.

La tabla anterior muestra que al hacer todas las comparaciones posibles entre los grupos de animales de experimentación, se observa que, el lote control al ser comparado con el lote al que se administró Fenilbutazona, no presenta diferencia significativa ya que las medias eran aproximadamente iguales debido al efecto nulo de la Fenilbutazona sobre el T.P., por lo tanto no se elabora intervalo de confianza; en el caso de las contrastaciones entre, el lote control Vs. el lote con Warfarina, lote con Warfarina Vs. lote con Fenilbutazona y lote con Warfarina Vs. Lote de interacción se presenta una diferencia significativa con un 95% de confianza, esta diferencia es la esperada ya que se sabe que la Warfarina tiene efecto directo sobre el T.P. y al ser comparado con un T.P. basal; sin fármaco, la diferencia entre los valores debían ser elevados sin llegar a lo tóxico ya que se evitó en lo posible llegar a esto; un caso similar sería al comparar el lote con Warfarina Vs. el lote con Fenilbutazona, ya que este último no tiene efecto sobre el T.P. y se considera al organismo como si estuviera libre de fármacos, entonces la diferencia entre las medias debía ser significativa; el último caso de diferencia significativa se presenta al comparar el lote con Warfarina Vs. el lote de la interacción, esto se debe propiamente al desplazamiento que sufre la Warfarina de los sitios de depósito por acción de la Fenilbutazona, ya que sabemos que esta última tiene mayor afinidad a estos sitios y por lo tanto aumenta el efecto anticoagulante ya que aumenta la cantidad de este fármaco libre en sangre, el aumento no es drástico ya que se mantuvieron controlados los niveles de T.P. y administrando solo una tercera parte de la dosis

terapéutica de Fenilbutazona, de no haberlo hecho así los resultados pudieran haber sido mortales.

Las diferencias altamente significativas se probaron al 99% para hacer más estrecho el margen de error, estas diferencias se presentaron al comparar el lote control y el lote de la interacción en este caso la diferencia altamente significativa, esta diferencia es lógica ya que se comparan organismos libres de fármaco y organismos a los que se les administró una terapia combinada, la cual modificaría notablemente el T.P. por efecto del desplazamiento de uno de los fármacos (Warfarina) y por lo tanto un aumento en la concentración de fármaco libre en sangre; la otra diferencia altamente significativa se encontró al comparar el lote con Fenilbutazona y el lote de la interacción, que es un caso similar al anterior debido a que si la Fenilbutazona no tiene efecto sobre el T.P. se considera un organismo con un T.P. aproximadamente igual al de un organismo libre de fármaco por lo que al hacer la comparación la diferencia es notable por las mismas razones expuestas de la diferencia anterior.

Para reforzar lo anterior se presenta un gráfico con los valores más representativos de cada uno de los lotes experimentales.
Gráfico No. 1.

Gráfico No. 1

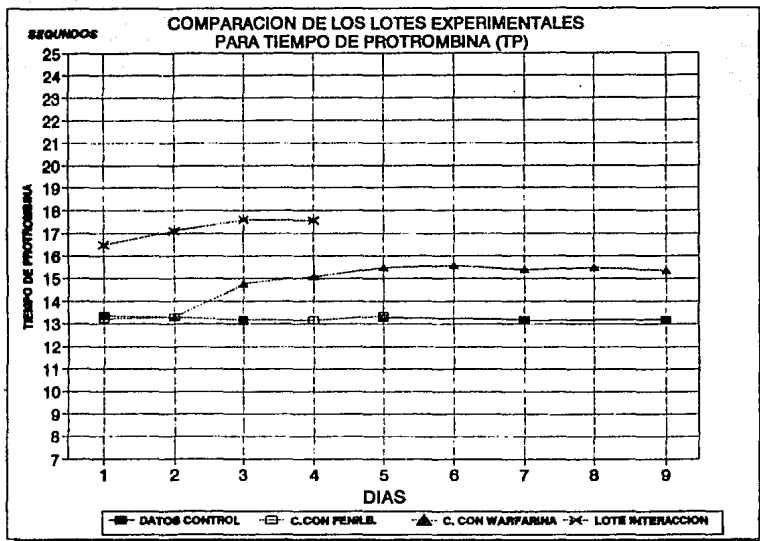


Gráfico 1. Comparación de los tiempos de protrombina en los diferentes lotes experimentales.

Todo lo anteriormente presentado demuestra que existe diferencia entre los tratamientos establecidos, por lo que propongo un análisis de bloques aleatorios (ANDEVA) con la prueba de Tukey para confirmar de manera estadística que existen diferencia entre los días de exposición a la terapia combinada en el periodo de su administración. Esta prueba se conoce como la prueba del DVS. diferencia verdaderamente significativa y es un procedimiento de comparación múltiple que se utiliza para probar las hipótesis nulas; se calculan todas la diferencias posibles entre las parejas de medias y cualquier diferencia que proporcione un valor absoluto que exceda el DVS se considera significativa.

Se plantearon las Hipótesis nula y alternativa.

$$H_0: \mu_{T1} = \mu_{T2} = \mu_{T3} = \mu_{T4}$$

H_1 : Por lo menos una media es diferente.

Se tomaron como bloques a los 6 conejos del lote de la interacción, y como tratamientos los periodos de aplicación del o de los fármacos interactuantes. Se calcularon la suma de cuadrados total, de bloque, de tratamiento y del error ^(44,43), obteniendo la siguiente tabla de resultados.

Tabla No.10

RESULTADOS DEL ANDEVA PARA EL DISEÑO DE BLOQUES ALEATORIOS.

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios.	R.V.
Tratamiento	8.7098	3	2.9033	123.0212
Bloques	0.4439	5	0.0888	
Error	0.3541	15	0.0236	

Al buscar en tablas el valor crítico de F con 3 grados de libertad en el numerador y 15 en el denominador, con $\alpha = .05$ el valor encontrado es 3.29. Dado que la razón de varianzas calculada es, 123.0212, y es mayor que 3.29, se rechaza H_0 y acepto que por lo menos una μ es diferente, esto se observa al analizar las medias, por lo que se optó por analizarlos estadísticamente y con todo lo anterior se puede sugerir que: inicialmente la Warfarina se combina parcialmente con la albúmina formando sitios de depósito y liberación lenta del fármaco, obteniéndose al paso del tiempo, tiempos de protrombina razonables, es decir dentro del margen terapéutico (tratamiento 1), cuando se combina esta terapia anticoagulante con la Fenilbutazona se presenta la interacción después de 3 horas (tratamiento 2), incrementándose ésta, en la segunda administración de los fármacos; el tercer periodo de administración (tratamiento 3) consistió en aplicar solo Fenilbutazona y suspender la administración de Warfarina, ya que los tiempos de protrombina eran elevados y reflejaban un claro aumento en la cantidad de Warfarina libre circulante, ésto se

demostró al comparar estadísticamente, las medias de los días anteriores (tratamientos) y observar que eran diferentes, por lo tanto la Fenilbutazona desplazaba a la Warfarina de sus sitios de depósito (albúmina) y se daba el proceso de liberación del fármaco aumentándose el efecto anticoagulante, lo anterior se confirmó el último día de administración de Fenilbutazona sin Warfarina (tratamiento 4) ya que los tiempos de protrombina aumentaron un poco más que el día anterior considerando que puede ponerse en peligro la salud. Todas las medias son diferentes ya que la interacción aumenta con respecto al tiempo y a la liberación del fármaco de los sitios de depósito.

VIII. CONCLUSIONES.

- 1.- Se logró la inducción de la interacción farmacológica entre Warfarina y Fenilbutazona en conejos de raza Nueva Zelanda, con un 99% de confianza.
- 2.- La interacción obtenida fue un sinergismo, sabemos que se presenta a nivel de proteínas plasmáticas.
- 3.- Se demostró con un 99% de confianza que la interacción farmacológica se presenta, aún administrando sólo una tercera parte de la dosis terapéuticamente establecida de Fenilbutazona.
- 4.- Se demostró que una vez que los T.P. se mantuvieron constantes en el tratamiento con Warfarina, dentro de la terapia combinada, y suspendiendo la administración del anticoagulante, con una administración normal de Fenilbutazona, la interacción continua apareciendo.

IX. COMENTARIOS.

1.- La automedicación es un problema grave en nuestra sociedad ya que existe una gran libertad en el manejo y consumo de medicamentos que deben administrarse bajo prescripción y vigilancia médica, por lo tanto es importante hacer conciencia, de que los medicamentos deben ser utilizados con pleno conocimiento médico, ya que de no ser así, se presentan problemas posteriores tales como: de toxicidad, creación de resistencia a ellos, o simplemente ya no obtener el efecto deseado al verse disminuida la eficacia de las terapias medicamentosas.

2.- Si bien es cierto que la utilización de dos o más fármacos en el tratamiento de enfermedades con sintomatología múltiple ha provocado un aumento en la producción de fármacos basados en terapias combinadas, también es cierto que algunas de estas formulaciones no han sido evaluadas a fondo, es decir, que no se han delimitado los riesgos que existen al administrar más de un fármaco, por ello, el área de Farmacia Hospitalaria se ha interesado en las interacciones farmacológicas apoyándose en el Q.F.B. que es el profesional adecuado para prevenir, detectar y valorar dichas interacciones, dado que por los conocimientos teórico-prácticos de Química, Bioquímica y Farmacología, apoya al área médica para evitar riesgos innecesarios para el paciente.

3.- En diferentes servicios hospitalarios, el uso del anticoagulante es muy frecuente, ésto ha provocado que al aplicar otros fármacos se presenten interacciones, por otro lado el uso de Fenilbutazona, también es frecuente en aquellos pacientes a los que se les ha contraindicado otros antiinflamatorios (debido a diferentes causas como alergias, efecto de rebote, o resistencia a ellos). La posibilidad de que se administre terapia anticoagulante-antiinflamatoria es elevada y da como consecuencia una severa interacción. Este es un ejemplo de las miles de interacciones medicamentosas y lo importante que es evaluar y prever los efectos nocivos ya que se siguen aplicando este tipo de terapias, obteniendo buenos resultados siempre y cuando se tenga la precaución de investigar acerca de los posibles problemas que pudiera presentar estas terapias, y limitarlas para así administrar confiadamente los fármacos.

4.- El uso de animales de experimentación apoya a esta área, para evaluar detectar y prevenir interacciones entre los medicamentos ya dentro del organismo, porque ciertamente, muchas de las veces se requieren más de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades; por lo tanto es muy importante tener presente que los animales de experimentación no son un "objeto" de prueba; sino que sienten y sufren si no se les trata o maneja adecuadamente, por eso es básico mostrarles seguridad para facilitar el experimento y obtener los mejores resultados, no es necesario lastimarlos.

5.- El Q.F.B. adquiere, a lo largo de la carrera, un gran sentido de ayuda, ya que es de interés común el cuidado de la salud ; y debe procurar, como parte de su desarrollo, que se recobre si se ha perdido o se mantenga. Al apoyarnos en el área médica obtenemos buenos resultados y podemos provocar un cambio en el nivel de salud de los Mexicanos. Al hacer trabajos de investigación de este tipo, se observa que la salud es algo frágil y fácil de perder, pero si se crea conciencia de cuán importante es ésta, y trabaja en equipo el médico, el Q.F.B. y el paciente, la salud no sólo se recobra sino que día a día se va fortaleciendo y esto se ve reflejado en el buen desempeño laboral y en un mejor nivel de vida para la población.

IX. R E F E R E N C I A S .
--

- 1.- Katzug, Bertram.
FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA.
3ª Edición, Editorial El Manual Moderno,
pag. 385-397, México, 1988.

- 2.- Dríll, V. Aleksander.
FARMACOLOGIA MEDICA MEXICANA.
2ª Edición, Editorial La Prensa Mexicana,
pag. 1064, México, 1978.

- 3.- Williams, William J.
HEMATOLOGIA.
2ª Edición, Editorial M^C Graw Hill,
pag. 1073, Nueva York, 1975.

- 4.- Meyers, Frederik H.
MANUAL DE FARMACOLOGIA CLINICA.
4ª Edición, Editorial El Manual Moderno,
pag. 179, México, 1981.

- 5.- Bevan, Jonh A.
FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA.
2ª Edición, Editorial Harper and Row,
pag. 419, México, 1976.

6.- Goldstein, Avram.

FARMACOLOGIA.

2ª Edición, Editorial Limusa,
pag. 500-553, México, 1979.

7.- Naranjo, Vargas P.

FARMACOLOGIA, REACCIONES INDESEABLES POR DROGAS.

2ª Edición, Editorial La Prensa Médica Mexicana,
pag. 3-10, México, 1980.

8.- Litter, Manuel.

COMPENDIO DE FARMACOLOGIA.

5ª Edición, Editorial El Ateneo,
pag. 495, Buenos Aires, 1980.

9.- Kirk, Othmer,

ENCICLOPEDIA DE TECNOLOGIA QUIMICA. Tomo VI

3ª Edición, Editorial John Wiley and Sons,
pag. 137-140, Canadá, 1987.

10.- Ciscar, R. Federico.

DIAGNOSTICO HEMATOLOGICO. LABORATORIO Y CLINICA.

3ª Edición, Editorial JIMS,
pag. 1713-1720, 1788,1850, Barcelona, 1973.

11.- H.J. Woodlife.

HEMATOLOGIA CLINICA.

Editorial El Manual Moderno,
pag. 205, México, 1983.

- 12.- W. C. Bowman, et al,
FARMACOLOGIA.
1ª Edición, Editorial JIMS,
pag. 271, 875-882, 887-888, Barcelona, 1974.

- 13.- Martín C. Ramón.
TRATADO DE FARMACODINAMIA.
Editorial Científico Médica,
Barcelona, 1974.

- 14.- Dipalma, Joseph R.
FARMACOLOGIA BASICA Y TERAPEUTICA MEDICA.
Editorial La Prensa Médica Mexicana,
México, 1978.

- 15.- John G. Wagner.
FARMACOCINETICA CLINICA.
Editorial Reverté,
Capítulo 9, Barcelona, 1983.

- 16.- Bowman, W. Cameron.
FARMACOLOGIA, BASES BIOQUIMICAS Y PATOLOGIA.
Editorial JIMS,
Capítulo 19, 36, Barcelona, 1970.

- 17.- Hidalgo y Mondragón M^a del consuelo.
FARMACIA QUIMICA.
Editorial Alhambra,
Madrid, 1979.

- 18.- IMSS, Subdirección General.
LABORATORIO CLINICO Y PROCEDIMIENTOS.
- 19.- Luis, S. Goodman,
BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.
5ª Edición, Editorial Interamericana,
pag. 273-299, 1136-1152, 1198-1227, México, 1978.
- 20.- Francisco, G. Valdecasas.
FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y TERAPEUTICA GENERAL.
7ª Edición, Editorial Salvat,
pag. 212-216, España, 1978.
- 21.- Martin, Eric W.
HAZZARDS OF MEDICATION.
J. B. Lippincott Company,
pag. 429, Philadelphia I. Toronto, 1978.
- 22.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.
PLM.
Ediciones PLM. S.A.
3ª Edición, pag. 211, México, 1985.
- 23.- Journal of Pharmacy and Pharmacology,
Vol. 38, Suplemento Dic. 86. 49,
Crystallographic and Chemical stability of modified
Phenylbutazone.

- 24.- The effect of Fluosol-DA and Hespan Haemodilution on
S-Warfarin elimination in the rat.
J. of Pharmacy and Pharmacology.
Vol. 42, Num. 9, Septiembre 1990, pag 665-668.
- 25.- Goth, Andres,
Farmacología médica: Principios y conceptos,
12ª Edición, Editorial Panamericana,
pag. 294-295, 305, México, 1984.
- 26.- Charles, R. Craig.
Farmacología médica,
2ª Edición, Editorial Interamericana ,
pag. 415-417, México, 1985.
- 27.- Davies, P. Bailey, P.J. Goldenberg.
The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and
inflammation.
Annu. Rev. Immunology, 2:335, 1984.
- 28.- Goodwin, J.S.
Mechanism of action nonsteroidal anti-inflammatory agents.
Am. J. Med. pag. 57, July 13, 1984.
- 29.- Hellon, R., and Townsend, Y.,
Mechanism of fever,
Journal of Pharmacology,

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

30. - Bowman, W. Cameron,
Textbook of Pharmacology,
Editorial Blackwell Scientific, Oxford, 1978.
31. - Arthur, C. Guyton,
Tratado de fisiología médica,
6ª Edición, Editorial Interamericana,
Capítulo 9, México, 1984.
32. - Sonia Gómez Cabrera,
Tesis, Estudio del sinergismo entre anticoagulantes cumarínicos y
Cimetidina,
UNAM, México, 1985.
33. - Juana Guillermina Ramírez Silva,
Tesis, Estudio del efecto antagónico que ejercen los
anticonceptivos orales del tipo de progestágenos sintéticos
combinados sobre la acción farmacológica de los
anticoagulantes cumarínicos, UNAM, México, 1985.
34. - Rodríguez C. Rodolfo,
Vademecum académico de medicamentos,
1ª Edición, Dirección general de publicaciones UNAM.
pag. 540-543, 878-871, México, 1984.
35. - Kawamoto, K., Uchida, K.,
Effect of N- methylterazoethiol on liver microsomal vitamin K-
reductasa.,
J. Pharmacology, Vol. 50, No. 2, pag 159-165, 1989.

- 36.- Arons, L. J., Schery, W. L., Rowland, M.,
In vitro study of drug displacement interactions Warfarin-
salicylate and warfarin-phenylbutazone.
J. Pharma. Pharmacology, Vol 31, pag. 322-330, Mayo 1989.
- 37.- Schary, W. L., Lewis, R. J. Rowland, M.
Warfarin-phenylbutazone interaction in man: long term multiple
dose study.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. Vol 10, pag. 663-672, Abr
1975.
- 38.- Yacobi, A. Lai, Levy, G.
Comparative pharmacokinetic of cumarin anticoagulants. Part 45.
Pharmacodynamic studies of acute interaction between warfarin
and phenylbutazone in rats.
J. Phar. Sci. Vol 69, pag 14-20, Enero 1985.
- 39.- Veronich, K., Wite, G., Kapoor A.,
Effects of phenylbutazone, tolbutamide, and clofibril acid on
binding of racemic warfarin and its enantiomers to human serum
albumin.
J. Phar., Sci. Vol 68, pag. 1515-1518, Diciembre 1989.
- 40.- Chierichetti, S., Bianchi, G., Cerri, B.,
Comparason of feprazona and phenylbutazone interaction with
warfarin in man.
Curr. Ther. Res. Clin. Exp. Vol 18, pag. 568-572, Octubre 1985.

- 41.- Schary, W. L., Lewis, R. J., Rowland, M.
Warfarin-phenylbutazone interaction in man: long term multiple dose study.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. Vol. 10, pag. 663-672, Abril 1975.
- 42.- Banfield, C., O'Reilly, R., Chan, E.
Phenylbutazone-Warfarin interaction in man: further stereochemical and metabolic considerations.
Br. J. Clin. Pharmacol. Vol. 16, pag. 669-675, Dic. 1986.
- 43.- Scott D.; Netchvolodoff C.; Bacon B.
Delayed subcapsular hematoma after percutaneous liver biopsy as a manifestation of warfarin toxicity.
J. of Gastroenterol; Vol 86, pag. 503-505, 1991.
- 44.- D'Reilly, R. A. , Levy, G.
Pharmacokinetic analysis of potentiation effect of phenylbutazone on anticoagulant action of warfarin in man.
J. Pharm. Csl., Vol. 59, pag 1258-1261, Septiembre 1970.
- 45.- Krayszig, Erwin.
Introducción a la estadística matemática. Principios y métodos.
1ª Edición, Editorial Limusa,
pag. 480-490, México, 1983.
- 46.- Kluser, H. H.
Guía profesional de medicamentos.
2ª Edición, Editorial El manual moderno,
pag. 440-441, México, 1984.

47.- Wayne, W. Daniel.

Bioestadística bases para el análisis de las ciencias de la salud.

3ª edición, Editorial Limusa,
pag. 171-279, México, 1989.

48.- Harold, K.M., Walter, H. E.,

Principles of medical pharmacology,

5ª Edición, Editorial MCGraw Hill ,
Capítulo ii, México, 1989.

49.- Wesley, G. Glark, D. Graig, Braster.,

Farmacología clínica,

12ª Edición, Editorial Médica panamericana,
pag. 237,691,5965, México, 1990.