

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y USO CONCOMITANTE DE ANTIBIÓTICOS ¿Existe una interacción?

Ronald González Argüello*

SUMMARY

The controversy regarding the clinical significance of interaction of antimicrobials with oral contraceptives has remained unresolved for long time. There are no scientific data to support the anecdotal evidence that the concomitant use of combined oral contraceptives and antimicrobials reduces contraceptive efficacy in the majority of women. On the other hand, there are no good prospective studies comparing contraceptive failure rates between compliant women who use combined oral contraceptives with and without antimicrobials.

INTRODUCCION

Ha existido y existe mucha controversia entre la interacción de los anticonceptivos orales, algunos antibióticos, antimicrobianos y otros fármacos. La magnitud de la controversia, convertida en hijos no esperados, a desencadenado hasta batallas legales (10). También se han descrito interacciones por inducción con el uso de antifúngicos como griseofulvina (35). Las interacciones de los antimicrobianos y los anticonceptivos orales se postulan en por lo menos tres niveles a saber: alteración de la circulación enterohepática, inducción enzimática y desplazamiento de proteínas. La interacción que más discusión a generado es la interferencia del antibiótico,

por modificación de la flora gastrointestinal, con la circulación enterohepática del componente estrogénico de los preparados de anticonceptivos orales. Otro de los mecanismos conocidos de interacción que ha sido demostrado ampliamente y no es sujeto de controversia es la inducción enzimática. Los antibióticos tipo rifamicinas inducen el metabolismo de los componentes medicamentosos de los anticonceptivos orales. El último tipo es una interacción por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. Este tipo de interacción se ha citado con los anticonvulsivos más que los antibióticos. En resumen los anticonceptivos pueden estar sujetos al menos a tres tipos de interacciones farmacocinéticas. Estas interac-

*Depto. de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

ciones podrían llevar a falla terapéutica que se reconoce como: sangrados intermenstruales, manchas de sangre y embarazos no planeados.

Palabras claves: anticonceptivos orales, antimicrobianos, circulación enterohepática, inducción enzimática, interacciones.

Anticonceptivos orales

Son medicamentos considerados eficaces y seguros(24). Se componen de un estrógeno y de una progestina. El estrógeno y la progestina suprimen la ovulación al reducir la secreción de la hormona luteinizante y la foliculo estimulante, por un "feed back" negativo sobre el eje hipófisis-hipotálamo. La progestina por su parte también induce cambios en el endometrio, que no lo hacen adecuado para la implantación, además vuelve el moco cervical mucho más espeso y con esto los espermatozoides no pueden penetrarlo (9). El estrógeno se usa para potenciar el efecto de la progestina y esto posiblemente lo logra al aumentar el nivel del receptor intracelular de progestina. Por esta razón se utilizan dosis bajas de estrógenos con buenos resultados (31).

Los anticonceptivos orales presentan tanto ventajas como desventajas. Entre las ventajas tenemos: previenen embarazos ectópicos, se pueden usar por años, son convenientes, confiables, dan regularidad al ciclo menstrual, reducen la

incidencia de cáncer de ovario en un 40% y la de cáncer de endometrio en un 50% (31). Entre los riesgos más sobresalientes podemos citar: un aumento en el riesgo de cáncer de mama, de infarto del miocardio, de accidentes vasculares cerebrales y tromboembolismo venoso (2,9).

El metabolismo de los estrógenos

Los estrógenos que se producen naturalmente son el 17 β -estradiol, la estrona y el estriol. Estos dos últimos se forman principalmente en el hígado a partir del estradiol. Los estrógenos tienen metabolismo de fase I como de fase II. El metabolismo de fase II es la conjugación con sulfato o glucurónido y su posterior eliminación en la bilis y orina(15). La desconjugación de estas sustancias por la flora del intestino y su reabsorción es lo que da origen a la circulación enterohepática de los estrógenos y a su interacción más controversial cuando se ingieren concomitantemente antimicrobianos. Los estrógenos también sufren metabolismo de fase I que es el microsomal, el que realizan los citocromos. En este tipo de metabolismo los estrógenos son hidroxilados y seguidamente metilados. La hidroxilación de los estrógenos lleva a la producción del 2-hidroxiestrógenos, 4-hidroxiestrógenos y 16a-hidroxiestrógenos, estos últimos conocidos como catecol estrógenos. El 16a-hidroxiestradiol y el 4-hidroxiestrona son considerados

carcinogénicos. El 2 y 4-hidroxiestrógenos pueden ser seguidamente metabolizados por la catecol-O-metiltransferasa a estrógenos metoxilados (15). Los estrógenos catecolicos pueden ser metabolizados aún más y generar por reacciones redox intermediarios tipo quinonas y radicales libres. Estos radicales libres y las quinonas intermediarias pueden unirse covalentemente al ADN, por lo que se ha propuesto que los estrógenos son genotóxicos. Los estrógenos sintéticos que más se usan son el 17 α -etinilestradiol y su ester 3-metilico el mestranol. En los humanos cerca de la mitad del mestranol es transformado en etinilestradiol. La principal vía de metabolismo de etinilestradiol es su hidroxilación aromática en el carbono dos y un poco menos en el carbono 4. Se creó que un 30% del etinilestradiol ingerido es metabolizado por hidroxilación. También pueden ser metabolizados por hidroxilación en la posición 16 del anillo D. El otro tipo de metabolismo es la desetinilación(7). La biodisponibilidad oral del etinilestradiol es en promedio 40%, pero varía del 20 al 65% (30).

Metabolismo de las progestinas.

Las progesteronas semisintéticas y sintéticas también se les conoce como progestinas y entre ellas tenemos la noretindrona (noretisterona) y el levonorgestrel. Los gestágenos sintéticos son metaboliza-

dos por reducción en el anillo A, mientras que la hidroxilación, al contrario de los estrógenos, es una vía menor (7). En el caso de las progestinas parece ser que el metabolismo de fase II se realiza después de una gran transformación metabólica de fase I. De tal manera que estarían menos expuestas a interacciones involucrando circulación enterohepática y antimicrobianos. Las progestinas tienen una biodisponibilidad del 80-100% y no sufren circulación enterohepática. Siendo así, la minipíldora con solo progestinas no debería verse afectada con la toma concomitante de antibióticos que modifiquen la circulación enterohepática(3). La única minipíldora con que contamos en el país es la que contiene linestrenol. El linestrenol es el resultado de la pérdida de una función oxigenada en el carbono 3 de la noretindrona. Hay evidencia que el linestrenol puede ser oxidado en el carbono tres produciendo también noretindrona (17).

ANTICONCEPTIVOS y RIFAMICINAS

Inducción enzimática

La inducción de enzimas que participan en el metabolismo de medicamentos y por tanto generan interacciones medicamentosas a nivel metabólico son muy conocidas(12,14,16,20). Las Rifamicinas sobre todo la rifampicina y la

rifabutina son conocidas inductores del metabolismo de fase uno microsomal, es decir el que realizan los citocromos. Las rifamicinas son antibióticos cuya principal indicación es en el tratamiento de la tuberculosis y la profilaxis de meningitis tanto por Neisseria meningitidis (600mg dosis por 4 dosis) como por Haemophilus influenzae tipo b (20mg/Kg 4 dosis). También se utilizan en terapia adjunta con metronidazol para tratar recurrencias de colitis pseudomembranosa por Clostridium difficile o en meningitis por Streptococcus pneumoniae cuando los pacientes son muy alérgicos a las beta lactamas y en estos casos se le asocia a la vancomicina(34).

Mecanismo de la inducción

La inducción de las enzimas microsomales que llevan a cabo las rifamicinas se realiza por la estimulación del receptor de pregnano X. El receptor de pregnano X es un receptor nuclear y su unión con la rifampicina promueve que este receptor se una con otro receptor nuclear conocido como; receptor

alfa del 9-cis-ácido retinoico y forme de esta manera un dímero. Este dímero se une a un elemento de respuesta conocido como elemento de respuesta del PXR en la región promotora del gen. Este elemento de respuesta se ha encontrado en la región promotora del gen del CYP3A4. También se ha encontrado que este dímero (PXR/RXRα) es capaz de unirse a regiones promotoras de otros genes e inducirlos(29). El efecto inductor de la rifampicina inicia a los cuatro días pero requiere de 8 para ser máximo(II). El efecto inductor de la rifampicina sobre los citocromos se observa en varios de ellos, ver [table #1](#), (19). A la rifampicina se le considera el más potente inductor de los estrógenos, por lo que no es de extrañar que más de tres cuartas partes de las interacciones de los anticonceptivos orales con los antimicrobianos se le atribuyan a ella (10). A la rifabutina se le considera un inductor menos fuerte que la rifampicina(6).

Uno de los primeros reportes involucrando la rifampicina en inte-

TABLA #1. CITOCROMOS QUE SON INDUCIDOS POR LA RIFAMPICINA.

ENZIMAS INDUCIDAS POR LA RIFAMPICINA SEGÚN FAMILIA

CYP1A2	CYP2C9	CYP3A3/4	
	CYP2C18	CYP3A5-7	
	CYP2C19		

racciones con los anticonceptivos proviene de Nocke-Finck et al, en 1973. Ellos reportaron de manera anecdótica que de 88 mujeres tratadas con la rifampicina para la tuberculosis, 62 tuvieron sangrados intermenstruales, manchas y cinco quedaron embarazadas(27). En un estudio doble ciego y con placebo Barditch-Crovo et al, lograron demostrar que la rifampicina (600mg/día) y la rifabutina (300mg/día) afecta los anticonceptivos orales con 1mg de noretindrona y 35 mg de etinilestradiol (6). En este estudio la rifampicina redujo el área bajo la curva (AVC) del etinilestradiol en un 66%, la vida media en un 48% y la Concentración máxima (Cmax) en un 43%. Los efectos de la rifabutina, aunque de menor magnitud que los de la rifampicina también fueron evidentes. La rifabutina redujo el AVC en 35% y la vida media se redujo en un 15%, pero no fue significativo. Los efectos sobre la noretindrona fueron significativos pero de menor magnitud que sobre el componente estrogénico. Estos autores también demostraron que la rifampicina, no así la rifabutina, redujo los niveles de la LH y FSH. En otro estudio realizado por Meyer et al., observó que de un total de 22 mujeres, 11 ovularon mientras consumían rifampicina y el anticonceptivo. En este caso la ovulación fue correlacionada a la elevación de la progesterona(23).

TABLA # 2. ANTIBIÓTICOS Y ANTIMICROBIANOS QUE SE HAN MENCIONADO INTERACCIONAN CON LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES(4,10,25).

ANTIMICROBIANOS SUPUESTAMENTE INVOLUCRADOS EN LA INTERACCIÓN CON ANTICONCEPTIVOS			
Penicilina V	Clindamicina	Metronidazol	Eritromicina
Ampicilina	Cefalexina	Tetraciclina	Rifampicina
Amoxicilina	Timetopriml sulfametoxazol	Cloranfenicol	Ácido fusídico

TABLA # 3 . MARCAS DE ANTICONCEPTIVOS Y SU COMPOSICIÓN EXISTENTES EN COSTA RICA. ANTICONCEPTIVO S ORALES EN COSTA RICA ANTICONCEPTIVOS ORALES MONOFÁSICOS

COMPONENTES	MARCAS
Levonorgestrel 0.25mg Etinilestradiol 0,05mg Levonorgestrel 0.15mg Etinilestradiol 0,03mg Levonorgestrel 0.05mg Etinilestradiol 0,03mg Norgestrel 0.3mg Etinilestradiol 0,03mg Norgestrel 0.5mg Etinilestradiol 0,05mg Gestodeno 0,075mg Etinilestradiol 0,03mg Desogestrel 0,15mg Etinilestradiol 0.02mg Gestodeno 0,075mg Etinilestradiol 0,02mg Gestodeno 0,015mg Etinilestradiol 60mg	Neogynon, Denoval Nordette, Primafen Norgylen Microgynon Duofem Norgyl, Ovral Gynovin, Minulet, Ciclotab Mercilom Femiane, Harmonet, Ciclotab 20 Mirelle
ANTICONCEPTIVOS ORALES TRIFÁSICOS	
Levonorgestrel 0,05-0,075 y 0,125 mg Etinilestradiol 0,03-0,04-0,03 mg	Trinordiol, triquilar
PROSTÁGENOS ORALES SOLOS	
Linestrenol 0,5mg	Primor
ANTICONCEPTIVOS INYECTADOS	
Acetato de medroxiprogesterona 150rng Acetofénido de Algestona 75mg Anantato de estradiol 5mg Enantato de noretisterona 50mg Valerato de estradiol 5mg Acetofénido de Dihidroxipgesterona 150mg Enantato de estradiol 10mg	Depo-provera Yectames Mesigyna Topasel

(1) TABLA # 4.

TIPOS DE INDUCCION ENZIMATICA y MECANISMO

Tipo de inducción	Mecanismo	Enzimas inducidas
Hidrocarburos aromáticos vía receptor hidrocarburo arilo (Ah).	Aumento de la expresión.	CYP1A1, CYP1A2, policíclicos, GSTs, UGTs, ALDHS
Por alcohol	Estabiliza la enzima	CYP2E1
Por proliferador del peroxisoma	Aumento de la expresión	Enzimas involucradas en el metabolismo de ácidos grasos y lipoproteínas
Vía Fenobarbital/Receptor androstano constitutivo(CAR)	Aumento de la expresión	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 y algunas UGT
Vía receptor de pregnano X (PXR), rifamicinas/dexametasona.	Aumento de la expresión	Enzimas CYP3A, en el intestino principalmente.

UGT= UDP-glucuronosiltransferasa. GST= glutatión S-transferasa.

ALDH= aldehído deshidrogenasa. CYP= citocromo

Anticonceptivos inyectados.

¿Qué pasa con los anticonceptivos inyectados? El efecto inductor de la rifampicina parece que es más importante a nivel del tracto gastrointestinal. Estudios de la interacción de rifampicina con verapamilo mostraron que después de ocho días de administración concomitante la rifampicina reducía la biodisponibilidad del verapamilo en un 96%, pero que cuando el verapamilo se administró intravenosamente solo se producía una reducción del 20% de su AUC. Esto confirma que el metabolismo inducido es más importante a nivel de intestino que de hígado. De los inyectados es de esperarse una interacción por inducción metabólica por las rifamicinas. Lo que está menos claro en la interacción

por circulación enterohepática. En el caso de anticonceptivo inyectado medroxiprogesterona de 150mg es de esperar que al ser solo progestina casi no tenga circulación enterohepática y este tipo de interacción se haga poco probable. Con los otros preparados (ver [tabla #3](#)) inyectables con estrógenos es también teóricamente probable la interacción con antibióticos.

La Circulación enterohepática

La circulación enterohepática consiste en el metabolismo de un medicamento que una vez en el hígado sufre reacciones de conjugación, también conocidas como metabolismo de fase II. El metabolito conjugado que es más hidrofílico que su antecesor y es eli-

minado vía bilis en donde llega de nuevo al intestino. Una vez en el intestino la flora bacteriana se encarga de desconjugar el metabolito liberando la droga original activa, que se volverá a absorber y ayudará a mantener los niveles plasmáticos del medicamento (2). Esta aseveración cobra mayor valor si el medicamento no sufre importante metabolismo de fase uno antes del metabolismo de fase II, pues de lo contrario puede suceder que la sustancia desconjugada por la flora intestinal no sea activa y no ayude a mantener la actividad terapéutica de la sustancia en sí. Se creó que esto es lo que les sucede principalmente a las progestinas, de tal manera que alteraciones en la circulación enterohepáticas tendrían poco efecto significa-

tivo sobre sus niveles sanguíneos. En el caso de los estrógenos es diferente pues se cree que el metabolismo de fase II sin previo metabolismo de fase I es más importante. La interacción con los antibióticos se daría por la destrucción de la flora gastrointestinal que estos pudieran generar interrumpiendo la desconjugación y la posterior absorción del medicamento activo. La hidrólisis de los estrógenos conjugados no es realizada por todas las bacterias intestinales, sino que se le atribuye un papel importante a las especies de *Clostridia* spp. (4).

Interacción de la circulación enterohepática

La interacción más conflictiva y la cual se asocia a los antibióticos y antimicrobianos de la [tabla # 2](#), a excepción de la rifampicina, es precisamente la alteración de la circulación enterohepática. Esta es una interacción aun no resuelta, sobre todo porque la mayoría de los reportes son de casos anecdóticos, lo que le quita peso científico según algunos autores(10,18). Esta interacción es teóricamente posible y se ha demostrado en animales de laboratorio, pero en humanos algunos estudios no han podido demostrarla (22). Todavía este tema no está totalmente claro y mientras algunos motivan a los gremios de la salud para que extiendan las precauciones al combinar antibióticos y anticonceptivos orales (1,2), otros afirman que la

interacción no es un mayor problema en estas combinaciones (10,18). Por otro lado la importancia de la circulación enterohepática no ha sido solo mencionada para los anticonceptivos, sino que el caso del lorazepam también ha sido estudiado.

Herman R., et al.,(17) reportan que el uso de neomicina y colestiramina en humanos aumenta el aclaramiento del lorazepam en un 25%. Esto es atribuido a la alteración en la desconjugación del glucuronido de lorazepam. En 1971 Willman y Pulkkinen publicaron un estudio en el que mujeres embarazadas con 37 semanas de gestación tomaron dos gramos de ampicilina por tres días. En estas circunstancias ellos fueron capaces de medir una reducción del estriol en plasma y en orina asociado a la injección del antibiótico (37). Este estudio lo han usado para afirmar que es una prueba de la interacción de estrógenos con antibióticos (4), pero no demuestra ni fue diseñado para estudiar los efectos de los antibióticos sobre los anticonceptivos hormonales y la circulación enterohepática. Existen varios reportes anecdóticos en los que relacionan a los anticonceptivos y los antibióticos. Entre estos tenemos un reporte de 1980 en el cual una mujer de 20 años tomando microgynon, por dos años, quedó embarazada después de tomar cinco días de tetraciclina (promedio 1,75g/día) justo al inicio de un nuevo paquete del anticonceptivo (5).

Shenfield y Griffin presentan en su estudio(30) el caso de una mujer que tomando minociclina, 100mg bid, fue demostrada una reducción de AVC del etinilestradiol y a la vez tenía sangrados. Sin embargo solo fue la descripción de un caso y no compararon si el AVC de esa mujer, en ausencia de antibiótico, es menor que el de otras mujeres, cuando no toman antibióticos. Para saber si es del grupo que maneja bajos niveles de etinilestradiol y eso la hace más susceptible. Los datos del United Kingdom's Committee on Safety in Medicines entre 1968 y 1984, son usualmente citados en los estudios de interacciones con anticonceptivos y antibióticos (4,10,18). En estos datos 63 mujeres quedaron embarazadas mientras tomaron algún antibiótico que no era rifampicina, todo durante un periodo de 16 años. Es decir, como cuatro embarazos por año. Pero los mismos autores reportan que en promedio habían como 2,5 millones de consumidoras de anticonceptivos por año en ese periodo, lo cual nos da menos de dos embarazos por millón de mujeres consumidoras por año, y un porcentaje de embarazo sumamente bajo. Aun considerando que 63 embarazos fuera la punta de un témpano de hielo y que los embarazos fueran cuatro veces más, aun así el porcentaje de embarazo sería muy bajo.

Hay pequeños estudios como el

reportado por Murphy et al, en el cual la injección de tetraciclina (2g/día/10días) en 7 mujeres tomando anticonceptivos (noretindrona 1mg y etinilestradiol 35mg) no redujo los niveles de etinilestradiol ni de noretindrona(25). En este estudio es importante resaltar que se usan dosis menores de etinilestradiol, 35mg contra los 50 mg que era más corriente en esa época. En otro estudio por Neely F. et al, encontraron que 23 mujeres (18-35 años) a las cuales se les dio 100 mg bid de doxiciclina durante siete días, mientras consumían anticonceptivos (noretindrona 1mg y etinilestradiol 35mg) no lograron determinar ninguna reducción en el nivel de etinilestradiol o noretindrona en plasma (26). En otro estudio de 22 mujeres a las cuales se les dio roxitromicina 150mg bid (23) se logró demostrar que esta no interfiere con el anticonceptivo trifásico utilizado (levonorgestrel 50-75 125mg y etinilestradiol 30-4030mg) y que las mujeres no ovularon con el uso concomitante del antibiótico.

Algunos creen que podría ser importante en un subgrupo de mujeres donde la circulación enterohepática fuera más importante (4,10,18,30,36), pero no hay forma de saber en cual subgrupo de mujeres tiene más relevancia. Bernhard Sperker et al.,(33) describieron en un artículo la existencia en los humanos de una Beta-

glucuronidasa, que estaría en capacidad de degradar los glucurónidos y contribuir con los efectos de los medicamentos al liberarlos. Cita la presencia de la beta glucuronidasa (Hidrolasa ácida Beta-glucuronidasa EC3.2.1.31) en tejidos y líquidos corporales humanos como: hígado, riñón, intestino, bilis, jugo intestinal, pulmón, músculo, bazo, entre otros. Podría ser que un subgrupo de mujeres presente actividad de Beta-glucuronidasa en intestino y bilis más baja de lo usual, lo que haría que la circulación enterohepática estuviera a cargo de la flora y si la inhibimos con antibióticos estarían en mayor riesgo de presentar una interacción. Esto también podría arrojar explicación de porque la interacción es tan poco común. Con una actividad adecuada de beta-glucuronidasa en el intestino, jugo intestinal y bilis independiente de la bacteriana, uno podría especular, que aunque inhibamos esta última la beta-glucuronidasa endógena podría compensar la desconjugación, no veríamos una reducción apreciable de los estrógenos y no se presentaría, este caso, una interacción con los antibióticos. Otra posible explicación para la baja frecuencia de la interacción estrógenos-antibióticos es que la desconjugación podría ser realizada por esterazas y no solo por glucuronidasas. Existen pruebas en animales de laboratorio de que el glucurónido del zomepirac, por ejemplo, es desconjugado por es-

terazas y no glucuronidasas. De comprobarse este mecanismo para los estrógenos podría ser otra posible explicación o una parte de ella.

No hay que olvidar que ha sido reportada falla terapéutica de los anticonceptivos orales en mujeres que también tuvieron casos de diarrea y vómitos. En un estudio de 163 mujeres con falla terapéutica un 34% reportó haber tenido vómitos o diarrea (35). Hay que considerar que los anticonceptivos orales no son 100% eficaces, independientemente de que exista una interacción. En general se considera que la falla terapéutica de los anticonceptivos para usuarias modelo es del 1% por año. Un embarazo por 100 mujeres consumidoras por año (3). En realidad el porcentaje de falla más reportado en los Estados Unidos es de cerca del 3% (10). En el caso de adolescentes se reporta un fallo de hasta el 8% y eso nos da lo que algunos consideran como una falla terapéutica general del 5%(8). Aún asumiendo una falla terapéutica de los anticonceptivos con antibióticos muy alta como del 1%, aun así estaría cubierta por la falla general que es mucho más alta del 3-5%. Esto nos explica la dificultad de que con pequeños estudios, esta interacción pueda ser patente. Si existe la probabilidad de la interacción es sumamente baja y casi no se distingue porque la falla general de los anticonceptivos acep-

tada, sin tomar antibióticos, es mucho más alta que la que se obtendría si consume los antibióticos y los anticonceptivos juntos.

Tomando en cuenta la cantidad de antibióticos que se consumen no es muy frecuente los reportes por fallo con antibióticos y la mayoría de los pequeños estudios no comprueban la interacción. Por otro lado, la existencia de un pequeño subgrupo de consumidoras con un amplio metabolismo intestinal y alta circulación enterohepática no se puede descartar. Las mujeres con poca actividad del CYP3A4 son las que realizarían más conjugación con glucurónido. Estos procesos metabólicos son los que podrían explicar las diferencias entre grupos étnicos y entre mujeres (13,28). Además, hay que tomar en cuenta que cada vez más se promocionan y se recomiendan las preparaciones con dosis de estrógenos de 30mg, 20mg y ya tenemos de 15mg, para reducir los efectos adversos. Con estas dosis bajas la no ingestión de una píldora o vómito y diarrea podría ser muy importante en su eficacia. Si una usuaria tuviera dudas y temor a un embarazo mientras toma antibióticos y consume anticonceptivos orales se le debe recomendar otro método de planificación durante todos los días que dure la terapia con antibióticos y ocho días después de que la misma terminó.

RESUMEN

La probabilidad de tener una falla de los anticonceptivos orales al tomar antibióticos que no sean rifamicinas es sumamente baja y no sobrepasa la falla general aceptada de los anticonceptivos del 3%. Es más probable que sea un pequeño subgrupo de mujeres las que están en más riesgo, pero esto es difícil determinarlo, pues se requieren estudios muy grandes y en general la interacción cae dentro del rango de falla aceptado para este tipo de medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-ADA council on scientific affairs. Antibiotic interference with oral contraceptives. JADA. Julio 133:880;2002.
- 2-ADA reports. Antibiotic interference with oral contraceptives. JADA, Diciembre, 122:79;1991.
- 3-Ament Paul, Bertolino John y Liszewski James. Clinically significant drug interactions. Am Fam Phy. 61(6):1745-55;2000.
- 4-Back David y Orme Michael. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. Clin Pharmacokinel. 18(6):472-484;1990.
- 5-Bacon Janet y Shenfield Gillian. Britis Med J. Febrero 2:293;1980.
- 6-Bardithc-Crovo Patricia, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. Clin Pharmacol Ther. 65:428-38;1999.
- 7-Bo1t, Hermann. Interactions between clinically used drugs and oral contraceptives. Environ Health Perspect 102(Supp19):3538. 1994.
- 8-Cere1-SuW, Sylvia y Yeager Bryan. Update on oral contraceptive pills. Am Fam Physician. 60:2073-84; 1999.
- 9-Chrousos George, Zoumakis Ernmanouil y Gravanis Achille. En: Farmacología Básica y Clínica de

edición. Manual Moderno, México D.F. 2002. Pag:779.

10-DeRossi Scott y Hersh Elliot. Antibiotics and oral contraceptives. Dent Clin N Am. 46:653-664;2002.

11-Fuhr Uwe. Induction do drug metabolizing Enzymes. Clin Pharmacokinel. 2000 Jun:38(6):493-504.

12-Gibaldi Milo. Drug interactions: Part 1. Annals of Pharmacotherapy. Mayo. 26:709-713; 1992.

13-Go1dzieher JW. Y Brody SA. Pharmacokinetics of ethinyl estradiol and mestranol. Am J Obstet Gynecol. 163:2114-9;1990.

14-González Ronald. Importancia clínica del metabolismo de medicamentos. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. LX(562):9-12; 2003.

15-Gruber Christian, Tschugguel Walter, Schneeberger Christian y Huber Johannes. Production and actions of estrogens. N Engl J Med. Vol:346, No 5 January 31,2002.

16-Guengerich Peter. Role of cytochrome P450 Enzymes in drug-drug interactions in Advances in Pharmacology. Academic Press, San Diego California. Pag 7-36. 1997.

17-Herman RJ, van Pham JD y Szakacs CBN. Disposition of lorazepam in human beings: enterohepatic recirculation and firstpass effect. Clin Pharmacol Ther. 46:18-25;1989.

18-Hersh Elliot. Adverse interactions in dental practice: interactions involving antibiotics, Part II. JADA. Febrero 130:236-50; 1999.

19- Isada Carlos, Kasten Bernad, Goldman Morton, Gray Larry y Aberg Judith. Infectious Diseases Handbook. 4 edition. Lexi-Comp, Inc Hudson, Ohio. 2001. Pag.958.

20-Lin H. Jiunn y Lu H.Y. Anthony. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the Clinical Implications. Clin Pharmacokinet. Nov15(5):361-390;1998.

21-Lobo Rogerio y Stanczyk Frank. New Knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. Am J Obstet Gynecol. 170:1499-507;1994.

22-London Beverly y Lookingbill Donald. Frequency of pregnancy in acne patients taking oral antibiotics and oral contraceptives. Arch Dermatol. Marzo 130:392-393;1994.

23. Meyer B, Müller F. A model to detect interactions between roxithromycin and oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther.* 47:671-4; 1990.
- 24-Miller, Karl. Oral contraceptives are safe and effective. *Am Fam Phys.* 60 (7):2120;1999.
- 25-Murphy Ana et al. The effect of tetracycline on levels of oral contraceptives. *Am j. Obstet Gynecol.* Enero. 164:28-33;1991.
- 26-Neely Jeffrey, Abate Marie, Swinker Marian y D' Angelo Richard. The effect of Doxycycline on Serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone and endogenous progesterone. *Obstet gynecol.* 77:416; 1991.
- 27-Nocke-Finck L. et al. Effects of rifampicin on menstrual cycle and on estrogen excretion in patients taking oral contraceptives. *JAMA,* Octubre 15, 226(3):378:1973.
- 28-Orme MLE. y Back DI. Factors affecting the enterohepatic circulation of oral contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol.* 163:2146-52;1990.
- 29-Rae James, Johnson Michael, Lippman Marc y Flockhart David. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: Studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001 299:849.857.
- 30-Shenfield Gillian y Griffin Judith. Clinical Pharmacokinetics of Contraceptive steroids. An update. *Clin Pharmacokinet.* 208(1): 15-37; 1991.
- 31-Sherif Katherine. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 180:S343-8;1999.
- 32-Smith PC., McDonagh AF y Benet LZ. Effect of esterase inhibition on the disposition of zmpirac glucuronide and its covalent binding to plasma proteins in the guinea pig. *J Pharmacol Exp. Ther.* 252(1):218-24;1990.
- 33-Sperker Bernhard, Backman Janne y Kroemer Heyo. The role of β -Glucuronidase in drug Disposition and Drug Targeting in Humans. *Clin Pharmacokinet.* Julio 33(1): 18-31;1997.
- 34- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2002.
- 35- Van Dijke CPH., Weber JCP. Interaction between oral contraceptives and griseofulvin. *British Medical Journal.* 288: 1125-1126; 1984.
- 36- Weisberg Edith. Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterials. *Clin Pharmacokinet.* Mayo 36(5):309-313.
- 37-Willman K y Pulkkinen M. Reduced maternal plasma and urinary estriol during ampicillin treatment. *Amer. J. Obstet. Gynec.* Marzo 15, 109(6):893-896;1971.