



Interacciones farmacológicas relacionadas con el uso de anticonceptivos orales

Drug interactions related to the use of oral contraceptives

Pharmacological interactions related to the use of oral contraceptives

Mirian Consuelo Damian-Aucancela ^I
mirianc.damian@esPOCH.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-8673-0773>

Verónica Alejandra Jaya-Baldeón ^{II}
veronica.jaya@esPOCH.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6527-6206>

María Belén Goyes-Guerra ^{III}
maria.goyes@esPOCH.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-3018-558X>

Correspondencia: mirianc.damian@esPOCH.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 13 de noviembre de 2022 * **Aceptado:** 28 de diciembre de 2022 * **Publicado:** 27 de enero de 2023

- I. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico Tratante del Servicio de Ginecología Hospital IESS Riobamba, Docente Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- II. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico Tratante del Servicio de Ginecología Hospital IESS Riobamba, Docente Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- III. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia), Médico Especialista Hospital IESS-Riobamba, Docente Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.

Resumen

Introducción: Las píldoras Anticonceptivas Orales (AO), son el método anticonceptivo reversible con más frecuencia de utilización, con aproximadamente 70 millones de mujeres usuarias en todo el mundo. Las interacciones farmacológicas más relevantes e inseguras ocurren generalmente con grupos de medicamentos como los antidepresivos, antiepilépticos, fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, y en menor medida los analgésicos y antihistamínicos. **Objetivo:** Identificar las interacciones farmacológicas de mayor relevancia clínica en las mujeres usuarias de AO. **Métodos:** Estudio correlacional, descriptivo y sistemático, basado en una revisión de 15 documentos entre los años 2018 - 2022, que contienen información relevante respecto al tema, en idioma inglés y español. **Resultados:** De un total de 50 artículos hallados, fueron seleccionados 15 documentos, en los idiomas de inglés y español, que cumplen con los criterios de exclusión e inclusión. **Discusión:** Las interacciones más significativas con los AO, fueron observadas en mujeres con tratamiento antiepiléptico y antituberculoso, en donde se detectaron cifras de embarazos no deseados considerables, sin embargo, no se puede afirmar que el uso de AO esté contraindicado en concomitancia de los medicamentos antes mencionados. Las alteraciones en los niveles de efectividad de los AO no se traducen precisamente en la disminución de la eficacia de los mismos o un aumento de la toxicidad del fármaco de uso concomitante o de los mismos AO, debido a que estos niveles varían mucho entre individuos y las poblaciones. **Conclusiones:** Existe evidencia de interacción entre los AO y otros medicamentos como antiepilépticos, antituberculosos, antirretrovirales, entre otros, este efecto se debe a que estos grupos de medicamentos por lo general tienen las mismas vías metabólicas, sin embargo, no siempre esto va a significar una disminución en la actividad anticonceptiva ni terapéutica del medicamento concomitante, razón por la cual no se puede afirmar que un grupo general de medicamentos está contraindicado de forma simultánea con AO.

Palabras clave: Anticonceptivos orales; Interacciones farmacológicas; Concomitancia medicamentosa; Etinilestradiol; Progestágenos; Seguridad en la anticoncepción.

Abstract

Introduction: Oral Contraceptive Pills (OCs) are the most frequently used reversible contraceptive method, with approximately 70 million women users worldwide. The most relevant and unsafe

drug interactions generally occur with groups of drugs such as antidepressants, antiepileptics, drugs for the treatment of tuberculosis, and to a lesser extent analgesics and antihistamines. Objective: To identify the most clinically relevant drug interactions in female OC users. Methods: Correlational, descriptive and systematic study, based on a review of 15 documents between the years 2018 - 2022, which contain relevant information on the subject, in English and Spanish. Results: Of a total of 50 articles found, 15 documents were selected, in the languages of English and Spanish, which meet the exclusion and inclusion criteria. Discussion: The most significant interactions with OCs were observed in women with antiepileptic and antituberculosis treatment, where considerable numbers of unwanted pregnancies were detected; however, it cannot be affirmed that the use of OCs is contraindicated in concomitance with medications. aforementioned. Alterations in the levels of effectiveness of OCs do not precisely translate into a decrease in their efficacy or an increase in the toxicity of the drug used concomitantly or of the OCs themselves, because these levels vary greatly between individuals and the populations. Conclusions: There is evidence of interaction between OCs and other drugs such as antiepileptics, antituberculosis, antiretrovirals, among others, this effect is due to the fact that these groups of drugs generally have the same metabolic pathways, however, this will not always mean a decrease in the contraceptive or therapeutic activity of the concomitant drug, which is why it cannot be stated that a general group of drugs is contraindicated simultaneously with OCs.

Keywords: Oral contraceptives; Drug Interactions; Drug concomitance; ethinyl estradiol; Progestogens; Contraceptive safety.

Resumo

Introdução: As pílulas anticoncepcionais orais (COs) são o método anticoncepcional reversível mais utilizado, com aproximadamente 70 milhões de mulheres usuárias em todo o mundo. As interações medicamentosas mais relevantes e inseguras geralmente ocorrem com grupos de medicamentos como antidepressivos, antiepilépticos, medicamentos para o tratamento da tuberculose e, em menor escala, analgésicos e anti-histamínicos. Objetivo: Identificar as interações medicamentosas clinicamente mais relevantes em mulheres usuárias de CO. Métodos: Estudo correlacional, descritivo e sistemático, baseado na revisão de 15 documentos entre os anos de 2018 - 2022, que contêm informações relevantes sobre o assunto, nos idiomas inglês e espanhol. Resultados: De um total de 50 artigos encontrados, foram selecionados 15 documentos, nos

idiomas inglés e español, que atendem aos critérios de exclusão e inclusão. Discussão: As interações mais significativas com ACOs foram observadas em mulheres em tratamento antiepiléptico e antituberculose, onde foram detectados números consideráveis de gestações indesejadas, porém não se pode afirmar que o uso de ACOs seja contraindicado em concomitância com medicamentos. Alterações nos níveis de eficácia dos ACOs não se traduzem precisamente em diminuição da sua eficácia ou aumento da toxicidade do fármaco utilizado concomitantemente ou dos próprios ACOs, pois esses níveis variam muito entre os indivíduos e as populações. Conclusões: Existem evidências de interação entre COs e outros medicamentos como antiepilépticos, antituberculose, antirretrovirais, entre outros, esse efeito se deve ao fato de que esses grupos de medicamentos geralmente possuem as mesmas vias metabólicas, porém, nem sempre isso significará uma diminuição da atividade contraceptiva ou terapêutica do medicamento concomitante, motivo pelo qual não se pode afirmar que um grupo geral de medicamentos seja contraindicado simultaneamente com ACOs.

Palavras-chave: Anticoncepcionais orais; Interações medicamentosas; Concomitância medicamentosa; etinilestradiol; Progestágenos; Segurança contraceptiva.

Introducción

Las píldoras Anticonceptivas Orales (AO), son el método anticonceptivo reversible con más frecuencia de utilización, con aproximadamente 70 millones de mujeres usuarias en todo el mundo. Existen dos tipos de AO, los anticonceptivos orales combinados (AOC) que tienen en su contenido progesterona y estrógeno; y los anticonceptivos solo con progestágenos (AOP). Las dos formas de presentación de estas píldoras son seguras, sin embargo, tienen un porcentaje estimado de fallas que va del 7,2% a 9%, y puede aumentar en dependencia de factores como frecuencia adecuada de uso o interacciones farmacológicas con otros medicamentos de uso concomitante. (Vásquez Awad & Ospino, 2020)

En las últimas dos décadas, se han desarrollado investigaciones clínicas sobre la seguridad y efectividad de los AO, en los cuales se han obtenido hallazgos importantes como las interacciones con otros medicamentos. Algunas de ellas tienen gran relevancia por el nivel de interacción que provoca tanto para la efectividad de los AO, como del medicamento de uso concomitante en ese momento; así como han existido hallazgos de poca relevancia clínica. (Brito et al., 2011)

Las interacciones farmacológicas más relevantes e inseguras ocurren generalmente con grupos de medicamentos como los antidepresivos, antiepilépticos, fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, y en menor medida los analgésicos y antihistamínicos.(Flores Chalan, 2022)

El mecanismo farmacocinético detrás de esta interacción entre los AO y varios grupos de medicamentos implica la inducción o inhibición de las enzimas microsomales hepáticas, la alteración de la circulación enterohepática, la absorción medicamentosa, que provoca una competencia entre los dos fármacos por una misma enzima metabolizadora, y a su vez, la inducción de un efecto contrario al fin para el cual fue diseñado el fármaco. La interferencia en la recirculación enterohepática reduce los niveles del etinilestradiol en su forma activa en la circulación plasmática; en este caso, la efectividad anticonceptiva del fármaco se vería disminuída y podría provocar el efecto opuesto a su fin. (Vélez-Cuervo & de los Ángeles Villegas-Ortiz, 2021)

A su vez, existen interacciones de fármacos con AO, que provocan un aumento en la concentración sanguínea de estos últimos, debido a la competencia por la sulfatación, este efecto se ha evidenciado en el uso de ácido ascórbico (Vitamina C) y paracetamol, administrados regularmente y a dosis altas, a la par de los AO. (Gutiérrez Postillón, 2020)

Debido a la interacción de varios medicamentos de uso frecuente y común, bajo prescripción médica y de venta libre en farmacias, con los AO usados en concomitancia por mujeres en edad fértil, es importante que en la consulta ginecológica se realice un correcto interrogatorio sobre el historial farmacológico de las pacientes, para evitar fallas en la efectividad del método anticonceptivo hormonal, provocando sangrados intermenstruales o embarazos no deseados. A su vez, los AO pueden interferir con la actividad terapéutica de otros medicamentos, por lo que se podría considerar la elegibilidad de otro método anticonceptivo según la condición de la usuaria.(Maya Calvo, 2018)

Una consulta ginecológica con el fin de asesoramiento anticonceptivo de alta calidad se realiza en conjunto con la mujer para determinar el método de mayor efectividad, seguridad y aceptabilidad por parte de la misma. El criterio médico es fundamental en la identificación de los factores que podrían interferir en la función del método anticonceptivo, además de una guía para su uso correcto. En esta revisión bibliográfica se aborda el factor de interferencia farmacológica de los AO con otros medicamentos, como factor de seguridad anticonceptiva.

Metodología

El presente estudio es de tipo descriptivo, correlacional y sistemático, basado en una revisión bibliográfica de 15 documentos de carácter científico obtenidos de varios sitios de divulgación científica comprobados como: PubMed, Cochrane, ScienceDirect y SciELO. En el transcurso de la búsqueda se encontraron documentos de varios tipos como revisiones de literatura, trabajos de titulación, artículos originales, estudio de casos y controles, estudio de cohorte y estudios observacionales, en idioma inglés y español

Estrategia de búsqueda

Los criterios de búsqueda se establecieron sobre la base de descriptores DeCS, presente en <https://decs.bvsalud.org>, y sus equivalentes en inglés, términos (MeSH), ubicados en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. A partir los resultados se utilizaron las combinaciones oportunas y los criterios de búsqueda en cada una de las bases de datos mencionadas.

Criterios de inclusión y exclusión

Los documentos que fueron incluidos en la realización de esta revisión bibliográfica tienen como fecha de prepublicación o publicación un intervalo de 6 años de antigüedad, es decir del 2018 en adelante. No hubo exclusión alguna de idioma. Los documentos elegidos tenían diseños tanto observacionales como experimentales y daban respuesta al tema de investigación. Para el análisis de los documentos incluídos se extrajo datos importantes como el país de origen, los objetivos del estudio, el número de pacientes estudiados y los resultados obtenidos.

Se excluyeron los documentos que superaban el rango de antigüedad establecido, aquellos con información duplicada, imprecisa o incompleta, además de muestras con poca representación o que estén incluídas en otros resultados. El autor estuvo involucrado en todo el proceso de realización de este trabajo, desde la búsqueda, revisión e inclusión de los artículos.

Resultados

Al aplicar los métodos de búsqueda descritos anteriormente se obtuvieron alrededor de 50 resultados en las diversas bases de datos, de los cuales se seleccionaron 15 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, y se excluyeron 45 debido a que contenían información

sesgada o imparcial. Todos los artículos seleccionados contaban con información de relevancia para la presente investigación bibliográfica.

Se obtuvieron datos que demuestran que una consideración importante sobre la eficacia de los AO como método anticonceptivo es la interferencia en la biodisponibilidad del etinilestradiol al competir con otros fármacos, esto sucede debido a que esta hormona es sulfatada en la pared intestinal e hidroxilada en el hígado, al ocurrir una recirculación enterohepática su proporción activa se ve disminuída.(Jimenez et al., 2021) A su vez, los progestágenos se metabolizan solamente en el hígado por lo que no existe una recirculación enterohepática importante. (Galarza & Varela, 2022) Por otra parte, el mecanismo de interacción farmacológica en el que ocurre una unión a proteínas no ha demostrado evidencia científica considerable de importancia clínica, tanto en el uso de medicamentos externos como en la efectividad de los AO.(Simmons et al., 2018)

Los medicamentos que se usan concomitantemente con AO, y provocan interferencia en su grado de efectividad son principalmente los antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas, que reducen los niveles de anticoncepción en alrededor del 40%, provocando muchas veces embarazos no deseados en mujeres con patología epiléptica; motivo por el cual es deber primordial del ginecólogo/a prescriptor del método anticonceptivo, realizar un correcto interrogatorio e investigación de medicación previamente prescrita y de enfermedades preexistentes en cada mujer usuario de AO. (Acosta Camargo, 2019) Además, es importante saber que cuando una mujer con tratamiento antiepiléptico decide usar AO como método anticonceptivo la dosis óptima para evitar una falla en su efecto debe ser de 30 a 50 ug, y, de preferencia usar un anticonceptivo de barrera (preservativo).(Bhat et al., 2011)

Se obtuvieron además varios resultados que demuestran que los médicos de diversas especialidades, incluida la ginecología no ejercen un adecuado asesoramiento a las usuarias de métodos anticonceptivos, debido a que desconocen de forma precisa las diversas interacciones que existe entre fármacos de diferentes usos.(Navarro Pemán, 2016) En especial, las mujeres con epilepsia muchas veces corren el riesgo de embarazos debido a que no hay un adecuado cruce de información entre ambas especialidades y un correcto interrogatorio que permita conocer todo el historial farmacológico de la paciente. (Haseitel & Hardaman, 2021)

Las interacciones más significativas con los AO, fueron observadas en mujeres con tratamiento antiepiléptico y antituberculoso, en donde se detectaron cifras de embarazos no deseados considerables, sin embargo no se puede afirmar que el uso de AO esté contraindicado en

concomitancia de los medicamentos antes mencionados, la verdadera importancia radica en establecer una dosis adecuada de AO, y a su vez, en el caso de los antiepilépticos, establecer de acuerdo a la condición de la usuaria, cuál de ellos sería el que menos interferencia cause en el efecto anticonceptivo deseado de la paciente, como es el caso de ácido valproico, lamotrigina o gabapentina, para lo cual debe existir un correcto sistema de referencia y contrarreferencia entre las especialidades médicas de neurología y ginecología.

Las alteraciones en los niveles de efectividad de los AO no se traducen precisamente en la disminución de la eficacia de los mismos o un aumento de la toxicidad del fármaco de uso concomitante o de los mismos AO, debido a que estos niveles varían mucho entre individuos y las poblaciones, además, el umbral anticonceptivo, o el nivel mínimo de hormonas anticonceptivas necesarias para mantener la eficacia no ha sido exactamente determinado.

Varios estudios que fueron incluidos en esta revisión bibliográfica y que evaluaron los AO y la terapia antirretroviral no demostraron resultados relevantes que impliquen realizar cambios en la práctica clínica, sin embargo, siempre se sugiere saber qué medicamentos usa cada mujer antes de elegir un método anticonceptivo, y reforzar la protección con métodos de barrera-

Por otro lado, el uso simultáneo de inhibidores de la proteasa con AO no ha demostrado alterar su efectividad anticonceptiva, pese a la observación de la disminución de los niveles plasmáticos de etinilestradiol, debido a que el componente de progestina es el responsable principal del efecto anticonceptiva. Los cambios observados en esta interacción farmacológica no resultan ser relevantes en cuanto a una afectación de la seguridad anticonceptiva debido a las dosis variables y el margen amplio de seguridad de las progestinas anticonceptivas.

Investigaciones con antibióticos demuestran que pueden interferir con la recirculación enterohepática del etinilestradiol y causar una reducción de los niveles plasmáticos de la hormona activa, sin embargo, en la actualidad no existen pruebas diagnósticas que puedan identificar esta condición.

Por su parte, estudios han demostrado que los AO, pueden causar interferencia al inhibir el metabolismo de varios fármacos como las benzodiazepinas y algunos analgésicos, que se hidroxilan en el hígado; por lo cual, una vez más, se sugiere que todos los médicos prescriptores de las diferentes especialidades realicen un historial adecuado que incluya el uso de medicamentos y las patologías presentes para considerar la probabilidad de interacciones medicamentosas y de fallas en la anticoncepción.

Conclusiones

Existe evidencia de interacción entre los AO y otros medicamentos como antiepilépticos, antituberculosos, antirretrovirales, entre otros, este efecto se debe a que estos grupos de medicamentos por lo general tienen las mismas vías metabólicas, sin embargo, no siempre esto va a significar una disminución en la actividad anticonceptiva ni terapéutica del medicamento concomitante, razón por la cual no se puede afirmar que un grupo general de medicamentos está contraindicado de forma simultánea con AO. Es indispensable realizar un estudio individual de cada paciente y el tipo de medicamento que usa de acuerdo a las morbilidades preexistentes que tenga, y tras este estudio establecer el método anticonceptivo de mayor elegibilidad y seguridad para cada mujer.

Además, luego del desarrollo de esta revisión bibliográfica se ha podido determinar que una clave en la seguridad anticonceptiva de las mujeres usuarias de AO, es una consulta ginecológica de alta calidad, con la realización de un correcto interrogatorio e investigación de las condiciones y características especiales de cada paciente, con el fin de determinar el método anticonceptivo más favorecedor en dependencia de la investigación previa de la paciente. Cabe recalcar que esta afirmación no cabe solamente para la consulta ginecológica sino de todas las especialidades que intervengan en el tratamiento de cada mujer.

Referencias

1. Acosta Camargo, L. C. (2019). Uso de métodos anticonceptivos e historia reproductiva de mujeres con epilepsia en Bogotá, Colombia. *Universidad Nacional de Colombia*. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/69240>
2. Bhat, M., Ramesha, K. N., Nirmala, C., Sarma, P. S., & Thomas, S. V. (2011). Knowledge and practice profile of obstetricians regarding epilepsy in women in Kerala state, India. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(3), 169–171. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.85877>
3. Brito, M. B., Nobre, F., & Sales Vieira, C. (2011). Actualización Clínica Palabras clave Contracepción Hormonal y Sistema Cardiovascular. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 96(4), e81–e89.

4. Flores Chalan, A. J. (2022). Nivel de conocimiento sobre los antibióticos y su interacción en el tratamiento con anticonceptivos orales combinados que contienen etilil - estradiol en personas que labora en los establecimientos farmacéuticos. In *Escuela Profesional de farmacia y Bioquímica*.
5. Galarza, C., & Varela, L. (2022). Anticonceptivos orales de progestinas, criterios de elegibilidad, usos y beneficios en mujeres con patología tiroidea: Revisión bibliográfica. *La Ciencia Al Servicio de La Salud*, 13. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.47244/cssn.Vol13.IssEd. Esp..717>.
6. Gutiérrez Postillón, M. Y. (2020). Conocimiento y efectos adversos de anticonceptivos orales en mujeres de 20 a 35 años, Boticas Fameza, Chorrillos - 2020. *Universidad Interamericana*, 5(3), 248–253.
7. Haseitel, M. A., & Hardaman, C. G. (2021). Anticoncepción en mujeres epilépticas. *Medicina Buenos Aires*, 68, 62–68.
8. Jimenez, O., Sánchez, E., Guamán, M., Gómez, A., & García, A. (2021). Anticonceptivos Orales: un camino hacia la automedicación responsable. *Revista Cuatrimestral "Conecta Libertad."*
9. Maya Calvo, G. (2018). *El uso de antirretrovirales reduce la efectividad de los anticonceptivos orales*. <http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/4228>
10. Navarro Pemán, M. C. (2016). Perfil de seguridad de los anticonceptivos hormonales en España. *Universidad de Zaragoza*, 1–79. <https://zaguan.unizar.es/record/112622/files/TAZ-TFG-2022-641.pdf>
11. Simmons, K. B., Haddad, L. B., Nanda, K., & Curtis, K. M. (2018). Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 218, Issue 1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.003>
12. Vásquez-Awad, D., & Ospino, A. M. (2020). Combined oral contraceptives [Anticonceptivos orales combinados]. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 88(Supl 1), S13--S31. <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2020/goms201d.pdf>
13. Vélez-Cuervo, S. M., & de los Ángeles Villegas-Ortiz, M. (2021). Contraception in the patient with liver disease, a review of the literature. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 89(12), 963–970. <https://doi.org/10.24245/gom.v89i12.6853>

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).