

# Interacción antibióticos-anticonceptivos

## Revisión bibliográfica

*Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste\**

### Resumen

El consumo de anticonceptivos orales (ACO) como método reversible de control de la natalidad es el más usado en el mundo con más de 70 millones de usuarias. El uso de antibióticos (ATB) es también una práctica cotidiana para tratar infecciones de distinta índole. La interacción ATB-ACO es un tema muy discutido actualmente ya que aún no se ha podido clasificar como establecida, pero estando en la categoría de probable, no se puede descartar. Diversas organizaciones internacionales del ámbito de la salud aconsejan que aquellas mujeres en edad fértil deben ser consideradas como consumidoras de ACO y por lo tanto, ante la necesidad de establecer una terapia con ATB se les debe advertir de una posible pérdida de eficacia de los ACO y aconsejar el uso de medidas de apoyo no hormonales de anticoncepción, como el uso de preservativos, durante el tratamiento con ATB y hasta dos semanas después.

**Palabras clave:** Antibióticos, anticonceptivos, interacción.

### Abstract

The consume of oral contraceptives (OC) as a method of birth control is the most used in the world with more than 70 million of users. The use of antibiotics (ATB) is too a diary practice for treatment of very kind infections. The interaction between ATB-OC is at the moment a matter very controversial because that although the interaction cannot be classified as established, probable or even suspected, neither can be eliminated or excluded or rule out. Various international organizations of the health area advised that the women in childbearing age must consider as a user of OC, therefore if is necessary install a ATB therapy are they warning about a possible lost of efficacy of OC. Also they must advice to use a backup contraceptive no hormonal method, like the use of prophylactics with spermicidal, throughout the ATB therapy and until two weeks after to prevent unwanted pregnancies.

**Keywords:** Antibiotics, contraceptives, interaction.

\* Doctor en Odontología. Ayudante de Clase Grado 1 Titular de la Cátedra de Cirugía B.M.F. II de la Facultad de Odontología de la Universidad de la República.

## Introducción

Los ACO, tomados en su conjunto, son compuestos de hormonas sintéticas, fundamentalmente estrógenos (etinilestradiol) y progesterona (levonorgestrel), similares a las naturales de la mujer. Al tomarlos la hipófisis deja de sintetizar y enviar la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) hacia el ovario para que éste produzca las hormonas estrógenos y progesterona. El ovario queda entonces en reposo, en un estado similar al del embarazo. El mecanismo de acción principal de los ACO es impedir la ovulación (estrógenos), al tiempo que espesan el moco cervical impidiendo el avance de los espermatozoides hacia las trompas de Falopio y adelgazan el endometrio (progesterona). Por esto, la implantación del cigoto es improbable en caso de que ocurra la fecundación, lo cual es infrecuente (1-7). Los ACO pertenecen a los fármacos esteroides y la concentración de estos medicamentos en sangre depende de la población microbiana intestinal así como también de su metabolismo (2, 7-15). El consumo de ACO es el método reversible de control de la natalidad más usado por las mujeres en todo el mundo, con más de 70 millones de usuarias y tiene más de 95% de efectividad. Algunos autores sostienen que la diarrea, vómitos, enfermedad hepática u olvidos en la toma diaria son la mayor causa de embarazos no deseados cuando se toman ACO. (1) El primer ACO en salir al mercado fue en 1960 y su nombre comercial era Enovid®, contenía 150 µg de estrógeno y 10 mg de progesterona. Hoy día, para reducir las complicaciones que generaban los ACO tradicionales (entre las más severas eran las cardiovasculares) se ha disminuido la dosis de esteroides en los ACO a menos de 35 µg de etinilestradiol y 1 mg de progesterona. Esta

menor dosis incluso se ha dividido en ciclos semanales para simular más el ciclo natural, pero hizo que las interacciones farmacológicas sean más frecuentes que antes (2-11). Cabe destacar que los ACO también son recetados para casos de endometriosis, hemorragia uterina, acné, hirsutismo, osteoporosis, dismenorrea, prevención del aborto natural, supresión de la lactancia posparto, algunos tumores benignos de mama y algunos quistes ováricos (1, 6, 12-15).

Los ATB son sustancias naturales o sintéticas que suprimen y/o destruyen a los microorganismos (6, 15, 16). La prescripción de ATB en el ámbito de la salud es más que usual tanto para tratar infecciones agudas, crónicas o como método profiláctico. Todos los ATB al modificar la flora bacteriana intestinal disminuyen la biodisponibilidad de los ACO al reducir la reabsorción de los estrógenos por inhibición en el sistema circulatorio enterohepático o por acelerar su metabolismo por inducción enzimática y por lo tanto interfieren con la eficacia de los ACO (2, 3, 7, 8, 12, 13, 15). Los mecanismos de interacción se describirán detalladamente más adelante. Los ATB que con mayor frecuencia se nombran como inhibidores de la efectividad de los ACO son: amoxicilina, ampicilina, cefalosporina, cotrimoxazol, eritromicina, metronidazol, minociclina, rifampicina, sulfamidas, tetraciclinas, trimetoprima, así como sus combinaciones (1-5, 8, 9, 12, 14-19).

El suceso de inhibición de los ACO por ATB es conocido farmacológicamente como interacción medicamentosa, la cual es definida como el fenómeno que ocurre cuando al administrar dos o más fármacos alguno modifica la acción del otro (6, 15, 19). La interacción medicamentosa es un campo de la farmacología que es necesario actualizar a diario debido a la gran cantidad de medicamentos que ingresan al mercado, así como la

múltiple medicación que reciben los pacientes, sobre todo los más añosos (15, 20). La interacción medicamentosa se puede clasificar en: antagonismo (inhibición, reducción), sinergismo y potenciación entre otras (6, 15, 20). Este caso en particular es de inhibición (19). Es también importante distinguir dos áreas básicas de la farmacología: la farmacocinética y la farmacodinámica. La farmacocinética abarca las modificaciones que impone el organismo al fármaco y la farmacodinámica abarca los cambios que el fármaco realiza en el organismo (6, 15). La interacción medicamentosa puede ocurrir durante la fase farmacocinética (absorción, unión a proteínas plasmáticas, fijación en sitios de depósito, biotransformación y eliminación renal) o en la fase farmacodinámica (unión al receptor) de la droga. En este caso específico la interacción se da en la fase farmacocinética (6, 13, 19). Las características de la farmacoterapéutica odontológica son únicas por las siguientes razones:

- los procedimientos odontológicos son frecuentemente electivos.
- los fármacos de uso odontológico son muy limitados.
- el margen de seguridad de los fármacos empleados es muy amplio.
- los fármacos empleados tienen efectos limitados en el tiempo.
- los fármacos generalmente se administran en una sola dosis y/o por corto tiempo.
- el uso de fármacos intravenosos es muy limitado.

A pesar de todas estas razones las interacciones medicamentosas en el área odontológica son frecuentes y pueden ocurrir, por lo que el profesional debe conocerlas y prevenirlas (15, 20).

## Desarrollo

Años atrás se observó que los ACO fracasaban sin razón obvia y ahora en algunos estudios parecen existir pruebas que relacionarían este hecho con la administración de ATB (15). Algunos reportes establecen que del 18% al 23% de los embarazos no deseados suceden durante la administración conjunta de ATB-ACO y otros hablan de un 41% y hasta de un 70 % (11). Otros medicamentos también reducen los niveles de etinilestradiol plasmático, bajando así la eficacia de los ACO. Entre éstos encontramos a los anticonvulsivantes (Carbamazepina, Etosuximida, Fenitoína Fenobarbital, Primidona y Topiramato), antifúngicos (Griseofulvina), antiretrovirales (Nevirapina), antidepresivos (Hipérico) y antidiabéticos (Troglitazona) (1-3, 5-8, 10, 15, 17, 19, 20). El uso de ATB en la práctica odontológica es muy común y por lo tanto es deber del profesional conocer su posología, efectos adversos así como sus interacciones (4, 5, 15, 20).

En Canadá a partir de 1985 fue obligatorio para los profesionales de la salud informar a las mujeres de las posibles interacciones de los ACO (12). En los Estados Unidos una paciente que usaba ACO quedó embarazada después de tomar ATB recetados por un odontólogo, el caso fue llevado ante la justicia, el odontólogo fue encontrado culpable y obligado a dar auxilio financiero a dicha paciente (2, 5, 15, 21). En 1991, la "American Dental Association" por intermedio del "Health Fundation Research Institute" advirtió acerca de la importancia de informar a las pacientes que estuvieran en edad fértil y que tomaran ACO sobre la posibilidad de una reducción en la eficacia de los mismos durante una terapia con ATB, para que de esta manera tomaran medidas precautorias y por lo tanto evitaran embarazos indeseados. Acla-

rando además que en caso de no advertir a la paciente el profesional incurriría en negligencia y podría ser encontrado responsable por daños en el ámbito legal (2, 4, 14, 15). Más tarde, en ese año la "American Medical Association" tomó la misma postura. Esta medida también fue tomada en Europa por el "Royal College of Surgeons of Obstetricians and Gynaecologists" de Inglaterra y es conocida como "The 7-Day Rule" (5, 8, 14, 21). Últimamente se ha observado que la eficacia del parche anticonceptivo disminuye cuando se toman ATB, por lo tanto corren las mismas precauciones que se deben tener para con los ACO (2, 9).

## Mecanismos propuestos de interacción entre ATB y ACO

Cuando los ACO son ingeridos el estrógeno y la progesterona son absorbidos en el tracto gastrointestinal, pasan a la corriente circulatoria y son llevados al hígado en donde son metabolizados en un primer paso. Cerca del 42% al 58% del estrógeno es transformado en conjugados sulfatados y glucuronídeos, los cuáles no tienen actividad anticonceptiva. Estos metabolitos estrogénicos son excretados hacia la bilis, la cual se vierte en el tracto gastrointestinal, para ser eliminados en las heces. Una parte de estos metabolitos es hidrolizada por las enzimas de las bacterias intestinales, principalmente la *Clostridia sp*, liberando estrógeno activo. Este estrógeno activo liberado puede entonces ser reabsorbido, estableciéndose el ciclo enterohepático, que aumenta el nivel plasmático de estrógeno circulante. El uso de ATB destruye las bacterias de la flora intestinal responsables de la hidrólisis de los conjugados estrogénicos. De este modo el ciclo enterohepático del estrógeno es dismi-

nuido, con una consecuente reducción de los niveles plasmáticos de estrógeno activo (1-6, 8-11, 13, 18, 20). Los ATB relacionados a este mecanismo de interacción son: ampicilina, amoxicilina, cefalexina y metronidazol. Sin embargo este mecanismo no explica los fracasos relatados con ACO que poseen sólo progesterona cuando están en uso concomitante con ATB, pues los metabolitos inactivos de progesterona no son excretados en la bilis de forma que sean hidrolizados en progesterona activa. Siendo así, las fallas pueden no estar relacionadas con el uso de ATB. Otro hecho muy importante que refuta este mecanismo, es que no se han encontrado variaciones significativas en los niveles plasmáticos de etinilestradiol en pacientes ileostomizadas en las cuales no podría haber, en teoría, reabsorción del etinilestradiol. La ileostomía es la cirugía en la que se extirpa una porción del intestino delgado llamada íleon. Otro mecanismo por el cual los ATB pueden reducir los niveles plasmáticos hormonales es la inducción de las enzimas microsomales del citocromo P-450 en el hígado, acelerando el metabolismo de los ACO, siendo rápidamente eliminados. Recordemos que la función de las enzimas microsomales del citocromo P-450 es la de catalizar o aumentar la tasa de biotransformación del fármaco y por lo tanto disminuir la biodisponibilidad o actividad del mismo (6). En este proceso interviene especialmente la etinilestradiol 2-hidroxilasa (1, 11). Este último mecanismo fue demostrado en la rifampicina por Hempel et al (4-6, 12). De este modo el reciclaje disminuido del estrógeno, juntamente con el metabolismo hepático aumentado, favorece la caída de las concentraciones hormonales de los ACO, en particular de los estrógenos (1-5, 8-11, 18, 20). Los ATB que se relacionan

con ambos mecanismos de interacción son la eritromicina y la tetraciclina.

## Discusión

Estudios en animales avalan dicha interacción demostrando claramente la importancia de la recirculación enterohepática y que diversos ATB causan una caída significativa en las concentraciones plasmáticas del estrógeno cuando se administran conjuntamente. Sin embargo los numerosos estudios realizados en humanos fueron menos concluyentes. La única excepción es la rifampicina, que inhibe el efecto de los ACO, los demás ATB aún están clasificados como de interacción probable o sospechosa (1-6, 8, 9, 13, 14, 17). El primer fallo documentado de ACO asociado al uso de ATB sucedió en 1971 cuando Reimers & Jezek observaron una incidencia aumentada de sangrado intermenstrual en mujeres que utilizaban ACO y al mismo tiempo estaban tomando rifampicina, un ATB para el tratamiento de la tuberculosis y las infecciones por estafilococos (1-4, 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18, 22). Reimers & Jezek, observaron que de 88 mujeres que usaban ACO y rifampicina, 68 tuvieron diferentes desórdenes menstruales y 5 quedaron embarazadas, superando con mucho el 1% de fracasos esperado de los ACO (1, 9, 12, 15, 18, 22). El sangrado intermenstrual es considerado como un signo clásico de ovulación y por lo tanto de pérdida de eficacia de los ACO (1, 4, 5, 8). Willman y Pulkkinen, también en 1971, demostraron una disminución de las concentraciones plasmáticas y urinarias de estriol, durante la administración conjunta de ACO con ampicilina (2, 18). En 1975, Dossetor reportó 3 casos de mujeres que tomando ampicilina y ACO quedaron embarazadas (4, 12, 17). Swenson et al. en 1980, así como Bacon y Shenfield,

verificaron un aumento de la excreción y una reducción de la vida media plasmática del etinilestradiol en 5 mujeres que tomaban ACO, siendo que 4 estaban en tratamiento con tetraciclina y 1 con ampicilina (12, 15, 17). En el caso específico de la mujer estudiada por Bacon y Shenfield se logró determinar que la ovulación ocurrió durante la administración del ATB (Tetraciclina) (4, 5, 8). También en 1980, Friedman et al. estudiaron 14 mujeres tratadas con ampicilina mientras tomaban ACO con 50 µg de etinilestradiol y no pudieron demostrar una disminución plasmática del mismo comparándolo con el ciclo sexual previamente controlado, pero sí en dosis de 35 µg, como se usa hoy día (1, 9, 12). En 1982 DeSano y Hurley relevaron 16 casos de embarazo en dos años en mujeres que tomaban ACO y diversos tipos de ATB (4, 12). Back et al. en 1982 estudiaron 13 usuarias de ACO que estaban tomando 500 mg de ampicilina 3 veces por día y no encontraron alteraciones significativas en las concentraciones plasmáticas hormonales en comparación con los ciclos previamente controlados (1). Para 1986 el "British Committee of Safety of Medicines", por intermedio de la "Yellow Card", llevaba relevados 63 casos de embarazos por fallas de ACO concomitantemente a la administración de ATB, gracias a un estudio realizado también por Back et al. desde 1968 a 1984. La mayoría de los casos se dieron al administrar penicilinas y ningún caso involucró a la rifampicina, los autores también destacaron que durante el período mencionado se expidieron en Inglaterra 159 millones de recetas de penicilinas (1, 2, 4, 5, 10-13, 15, 17). La "Yellow Card" es un sistema de farmacovigilancia y su par en nuestro país es la hoja amarilla del Centro Nacional de Farmacovigilancia del C.I.A.T. (Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico) sito en el Hospital de Clínicas. La farmacovi-

gilancia es el conjunto de observaciones que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas no previstas en los estudios de control y evaluación del medicamento.

Sparrow en 1987 reportó 163 casos de embarazo por fallas de ACO en Nueva Zelanda, el 23% de estos casos fue asociado al uso concomitante con ATB (1). Szoka y Edgren en 1988 analizaron reportes de interacción entre ACO y diversos medicamentos entre 1967-1985. Encontraron 713 reportes, de los cuales 256 involucraban ATB, sin embargo el 76% de los casos (194) se debía al uso de rifampicina, el único ATB de interacción comprobada con ACO. Los otros 62 casos involucraban otros ATB, con o sin otra medicación concomitante. (1, 13) Murphy et al. en 1991, así como Neely et al. en 1991, no encontraron resultados significativos en cuanto a la reducción de los niveles plasmáticos del etinilestradiol cuando se administra conjuntamente con tetraciclina y doxiciclina respectivamente (1, 9, 13). En un estudio realizado por Scholten et al. en 1998, participaron 24 mujeres sanas y de ciclos menstruales regulares que tomaron durante tres meses el anticonceptivo Marvelon<sup>®</sup> que contiene 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de desogestrel, sin haber tomado otra medicación durante la prueba más que 500 mg de Ciprofloxacina dos veces por día durante 9 días. La conclusión fue que la ciprofloxacina parece no alterar las concentraciones plasmáticas del etinilestradiol, ni alterar la supresión ovárica durante la administración conjunta con ACO (1, 11). En el 2002 el "American College of Obstetricians and Gynecologists" reportó que la tetraciclina, doxiciclina, ampicilina y metronidazol no reducen los niveles plasmáticos de los ACO (1). La mayoría de los autores, que no encuentran esta inte-

racción, sostienen que es mayor el número de mujeres que toman concomitantemente ATB y ACO y no quedan embarazadas que las que sí, opinando que sólo se trata de casos anecdóticos sugiriendo que tal interacción medicamentosa no ocurre en todas las mujeres, solamente en aquellas más susceptibles (1, 2, 4, 5, 8). Sin embargo, hasta el momento, no hay medios para saber cuales mujeres son sensibles a esta interacción medicamentosa y cuales no (2, 8, 10, 12). La explicación más lógica encontrada para los resultados opuestos parece estar relacionada a las variaciones individuales del metabolismo de los ACO, ésto es la farmacogenética (1, 2, 5, 8, 12, 18). También podría ser que los resultados que negaron la supuesta interacción se deban al desarrollo de resistencia bacteriana a los ATB y que por lo tanto el metabolismo de los ACO no se hubiera visto afectado. (1, 4, 10) Al día de hoy la gran pregunta es si estamos verdaderamente frente a una interacción medicamentosa que no puede ser demostrada en estudios clínicos o solamente se trata de un rango de fallas normal. Varios estudios demostraron que el promedio de fracasos de los ACO, que se sitúa entre el 1% y el 3% como promedio y 8% entre las adolescentes, es muy cercano al rango de fallas que se producen cuando se administran conjuntamente ATB-ACO. La opinión consensuada a nivel internacional establece que la posible interacción no puede ser descartada (2-5, 8, 10, 13, 14, 17).

## Conclusión

Considerando toda la información vertida en este artículo y teniendo en cuenta que la interacción ATB-ACO no ha sido confirmada, pero tampoco ha sido descartada se pueden sacar las siguientes conclusiones.

Es más que justificada la postura precautoria tomada a nivel internacional y debido a que algunas mujeres ocultan el hecho de que toman ACO, por ejemplo las adolescentes, toda mujer en edad fértil debe ser considerada como "potencialmente usuaria de ACO". Por lo tanto previo a indicar ATB hay que advertir a las mujeres del posible efecto inhibitorio de los ACO y recomendar el uso de medidas de apoyo no hormonales de anticoncepción, como puede ser el uso de preservativos con espermicida, durante el tratamiento antibiótico y hasta dos semanas después. El período extra de 2 semanas más es necesario para lograr una repoblación bacteriana intestinal que asegure un metabolismo de los ACO normal (2-5, 8-10, 12-17, 21).

También se debe aclarar que durante ese período los ACO no deben dejar de tomarse. En tratamientos prolongados con ATB se debe remitir el caso al médico especialista, el cual evaluará que tipo de medida anticonceptiva instalará (2, 8, 12, 14, 15, 21).

También se le puede pedir a la paciente que firme un documento como testimonio de que ha sido debidamente informada de tal riesgo y que de esa manera el profesional se resguarde de futuros litigios (2). En algunos países, organizaciones de planificación familiar entregan una cartilla explicando todas las posibles interacciones que tienen los ACO y las medidas extras a usar.

## Bibliografía

- 1 Archer, J. S. M. & Archer, D. F.: Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked. *J. Am. Acad. Dermatol.*; June 2002; 46 (6): p917-923.
- 2 Corrêa, E. M. C.; Andrade, E. D. & Ranali, J.: Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. *Rev. Odontol. Univ. São Paulo.*; Jul./Set. 1998; 12 (3): p237-240.
- 3 Donley, T. G., Smith, R. F. & Roy, B.: Reduced oral contraceptive effectiveness with concurrent antibiotics use: A protocol for prescribing antibiotics to women of childbearing age. *Compend.*; June 1990; 11 (6): p392-396.
- 4 Hersh, E. V.: Adverse drug interactions in dental practice. Interactions involving antibiotics. Part II of a Series. *J. Am. Dent. Assoc.*; February 1999; 130: p236-251.
- 5 Stephens, I. F. D., Binnie, V. I. & Kinane, D. F.: Dentists, pills and pregnancies. *Br. Dent. J.*; October 1996; 181 (7): p236-239.
- 6 Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª Edición. México. Mc Graw-Hill Interamericana 1996. Volumen I y II Capítulos 1-3, 43-50 y 57.
- 7 Lépori, L. R., Castagneto, H. E., Althabe, O. et al.: *Vademecum*. 2ª Edición. Uruguay. Noritel S.A. 1999. Sección I, III y IV.
- 8 Barnett, M. L.: Inhibition of oral contraceptive effectiveness by concurrent antibiotic administration. A Review. *J. Periodontol.*; January 1984; 56 (1): p18-20.
- 9 Burroughs, K. E. & Lee Chambliss, M.: Antibiotics and oral contraceptive failure. *Arch. Fam. Med.*; Jan. 2000; 9 (1): p81-82.

- 10Orme, M. L'E. & Back, D. J.: Drug interaction between oral contraceptive steroid and antibiotics. *Brit. Dent. J.*; March 1986; 160 (5): p169-170.
- 11Scholten, P. C., Droppert, R. M., Zwinkels, M. G. J. et al.: No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptives. *Antimicrob. Agents Chemother.*; December 1998; 42 (12): p3266-3268.
- 12Sàndor, G. K. B. & Uffen, K. F.: Antibiotic administration and oral contraceptive failure. A drug interaction to note. *J. Can. Dent. Assoc.*; October 1987; 53 (10): p775-777.
- 13Becker, D. E.: Drug interactions in dental practice: A summary of facts and controversies. *Compend.*; October 1994; 15 (10): p1228-1242.
- 14A. D. A. Council on Scientific Affairs. Antibiotic interference with oral contraceptives. *J. Am. Dent. Assoc.*; July 2002; 133 (7): p880.
- 15Ciancio, S. G. & Bourgault, P. C.: Farmacología clínica para odontólogos. 3ª Edición. México. Editorial Manual Moderno. 1990. Capítulos 1, 2, 4, 15 y 19. P. 2, 26, 57-60, 270-271 y 327-351.
- 16Jiménez, C.: Antibióticos en cirugía bucomaxilar. Uruguay. Publicación financiada por la C. S. I. C. 1998. Capítulos 5 y 10. Páginas 25-30 y 76-77.
- 17Dossetor, J.: Drug interactions with oral contraceptives. (Letter to Editor). *Br. Med. J.*; November 1975; 4: p467.
- 18Gibson, J. & Mc Gowan, D. A.: Oral contraceptives and antibiotics: Important considerations for dental practice. *Brit. Dent. J.*; December 1994; 177 (11/12): p419-422.
- 19Simard-Savoie, S.: Mechanisms of drug interactions of interest to dentists. *J. Can. Dent. Assoc.*; January 1987; 53 (1): p43-47.
- 20Moore, P. A., Gage, T. W., Hersh, E. V. et al.: Adverse drug interactions in dental practice: Profesional and educational implications. *J. Am. Dent. Assoc.*; February 1999; 130: p47-54.
- 21Gibbons, A. J., Martin, T. J., Sharp, I. et al.: Antibiotics and the combined oral contraceptive pill (Letter to Editor). *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*; April 2003; 41 (2): p135.
- 22Reimers, D. et al.: Rifampicin and the "pill" do not well together. *J. Am. Med. Assoc.*; 1974; 227: p608.

## Agradecimientos

Deseo dar mis más sinceros agradecimientos a la Química Farmacéutica Laura Lucero, al Licenciado en Bioquímica y Magíster en Biotecnología Víctor Morais y a la Dra. René Romero, Dra. en Odontología y Profesora Titular de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Odontología de la Universidad de la República por sus consejos y correcciones.

*Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste.*  
*Avenida Agraciada 2929/713, Torre IV, Sector "G". C.P. 11800. Montevideo,*  
*Uruguay. Tel.: 209-4163. E-mail: damlanza@yahoo.com*