

Función Hepática y Anovulación Iatrogénica

Jaime Ramírez-Sánchez * Laura Rojas R. ** Germán Velasco L. ***

FUNDACION PARA INVESTIGACIONES HORMONALES

INTRODUCCION:

El interés académico de la Sección de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, de extender sus programas de entrenamiento al campo de la investigación, hizo que, en cooperación con la Unidad de Endocrinología, se crease la FUNDACION PARA INVESTIGACIONES HORMONALES. La realización de esta idea fué posible gracias a la colaboración eficaz de la Casa SCHERING A.G. — BERLIN, la cual, al hacer una importante donación, facilitó la iniciación de nuestras labores. La Fundación aspira a contar en el futuro con el apoyo de otras entidades, oficiales o particulares.

La presente comunicación sobre FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA es tan solo un informe preliminar, parte de un trabajo más extenso que se encuentra en elaboración y que esperamos terminar a mediados del próximo año.

La conocida comunicación de Eisalo et al. (1) en Agosto de 1964, en la cual informaba sobre las alteraciones de la Función hepática en 7 mujeres postme-

nopáusicas sometidas a terapéutica anovulatoria oral despertó el interés de los investigadores a la vez que dió principio a la controversia sobre el tema. La publicación de casos similares por parte de numerosos autores como Larsson-Cohn (2), Larsson.Cohn et al. (3), Culberg et al. (4), Stoll et al. (5), Fawcett y Pedersen (6), Sotaniemi et al. (7), Baines (8), Eisalo et al. (9) y otros, no se hizo esperar. Por otra parte Tyler (10), Tyler (11), Swaab (12), Rice-Wray (13), Rice-Wray et al. (14), Rice-Wray et al. (15), respaldados por observaciones en series grandes de pacientes, tratan de demostrar la inocuidad de la terapéutica contraceptiva oral sobre el hígado y su funcionalismo.

En vista de la palpitante actualidad del tema, hemos resuelto emprender, por pri-

* Profesor Asociado - Depto. Obst. y Ginecol. Fac. Med. Univ. Nal.

** Residente de IV año. Asistente de Investigación Dpto. Obst. y Ginecol. - Fac. Med. Univ. Nal.

*** Residente de IV año. Asistente de Investigación Dpto. Obst. y Ginecol. - Fac. Med. Univ. Nal.

mera vez entre nosotros, el estudio de los efectos de la terapéutica anovulatoria oral sobre diferentes funciones orgánicas, una de las cuales la constituye la función hepática, motivo de la presente comunicación.

MATERIAL Y METODOS

Para nuestro estudio hemos seleccionado pacientes entre 20 y 35 años de edad, hospitalizadas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá y en puerperio inmediato. Se han descartado aquellas pacientes con antecedentes de patología hepato-biliar, toxemia gravídica y enfermedad trombo-embólica. En el curso del primer mes del puerperio se elabora la historia clínica especializada y se realizan los exámenes de laboratorio previos a la medicación. Estos exámenes son: citología vaginal tumoral, cuadro hemático completo, parcial de orina, estudio de coagulación sanguínea, velocidad de eritrosedimentación, curva de tolerancia a la glucosa, proteinemia. Como pruebas de función hepática se efectúan las siguientes: bilirrubina directa y total, turbidez al timol, transaminasa glutámica oxalacética (S.G.O.T.), transaminasa glutámica pirúvica (S.G.P.T.), fosfatasa alcalina y retención de bromosulfateína.

Al día vigésimo-octavo del puerperio, y tratando de eliminar la posibilidad de

un nuevo embarazo antes de la iniciación de la medicación, se induce la menstruación por medio de dos tabletas de un compuesto que contiene 10 mg. de acetato de noretisterona y 0.02 mg. de etinil-estradiol (Duogynon). Al primer día del sangrado obtenido por este método se inicia la terapéutica, para la cual se han constituido dos grupos de pacientes: un grupo recibe un compuesto que contiene 1 mg. de acetato de etinil-nortestosterona + 0.050 mg. de etinil-estradiol (SH-70840), a la dosis de un comprimido diario durante 21 días. El otro grupo recibe un compuesto que contiene 1 mg. de acetato de etinil-nortestosterona + 0.075 mg. de etinil-estradiol (SH-70876), siguiendo el mismo esquema del compuesto anterior. A partir del segundo ciclo, la paciente continúa el esquema de tres semanas de tratamiento por una semana de descanso.

Cumplido el primer trimestre se controlan las pacientes con los mismos exámenes de laboratorio efectuados antes de iniciar la terapia, estando previsto repetir estos controles al segundo y cuarto trimestres.

Hasta el momento podemos informar sobre los resultados en 24 pacientes con controles al primer trimestre de medicación, 12 con el compuesto SH-70840 y otras 12 con el compuesto SH-70876.

Cuadro 1

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP.	SH-70840 (12 casos)	SH-70876 (12 casos)
Edades límites	20 y 35 años	20 y 35 años
Promedio . . .	27,33	26.16
Grávida:		
Límites . .	I-IX	I-XIV
Promedio. .	IV	VI

RESULTADOS.

En los cuadros que se incluyen a continuación consignamos los datos obtenidos en cada una de las pruebas de función hepática realizadas en los 2 grupos de pacientes con los compuestos en estudio. Hemos agrupado los cuadros por pruebas con el fin de facilitar su comparación.

F.I.H.

Cuadro 2

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH.70840 12 CASOS.

BILIRRUBINA:

<i>Directa:</i>	<i>Casos Porcent.</i>	
Valores iniciales elevados	0	0.0
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad.	4	33.3
Descenso en	8	66.6
<i>Total:</i>		
Valores iniciales elevados	0	0.0
" al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad.	4	33.3
Descenso en	7	58.3

Cuadro 3

F.I.H.

 FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH.70876 12 CASOS.

BILIRRUBINA:

<i>Directa:</i>	<i>Casos Porcent.</i>	
Valores iniciales elevados	1	8.3
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad	5	41.6
Descenso en	7	58.4
 <i>Total:</i>		
Valores iniciales elevados	3	25.0
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad	6	50.0
Descenso en	6	50.0

Cuadro 4

F.I.H.

 FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH-70840 12 CASOS.

<i>TIMOL</i>	<i>Casos Porcent.</i>	
Valores iniciales normales	12	100.0
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad.	4	33.3
Descenso en	7	58.2

Cuadro 5

F.I.H.

 FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH.70876 12 CASOS.

	<i>Casos Porcent.</i>	
<i>TIMOL:</i>		
Valores iniciales normales.	12	100.0
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad	8	66.6
Descenso en	2	16.6

Cuadro 6

F.I.H.

 FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH-70840 12 CASOS.

	<i>Casos Porcent.</i>	
<i>S. G. O. T.</i>		
Valores iniciales normales	12	100.0
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad	4	33.3
Descenso en	7	58.3

Cuadro 7

F.I.H.

 FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH.70876 12 CASOS.

	<i>Casos Porcent.</i>	
<i>S. G. O. T.</i>		
Valores iniciales normales	12	100.0
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro de normalidad	4	33.3
Descenso en	7	58.4

Cuadro 8

F.I.H.

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA		
COMP. EXP.	70840	12 CASOS.
S. G. P. T.		Casos Porcent.
Valores iniciales normales	12	100.0
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad	7	58.3
Descenso en	3	25.0

Cuadro 9

F.I.H.

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA		
COMP. EXP.	SH.70876	12 CASOS.
S. G. P. T.		Casos Porcent
Valores iniciales altos	1	8.3
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad	5	41.6
Descendió en	6	50.0

Cuadro 10

F.I.H.

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA		
COMP. EXP.	SH-70840	12 CASOS.
FOSFATASA ALCALINA		Casos Porcent.
Valores iniciales elevados	5	41.6
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro normalidad	1	8.3
Descendió en	11	91.7

Cuadro 11

F.I.H.

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH.70876 12 CASOS.

FOSFATASA ALCALINA Casos Porcent.

Valores iniciales elevados	3	25.0
Valores elevados al primer trimestre	0	0.0
Ascenso dentro de normalidad	1	8.3
Descendió en	11	91.7

Cuadro 12

F.I.H.

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH-70840 12 CASOS.

BROMOSULFATALEINA Casos Porcent.

Valores iniciales elevados	0	0.0
Valores elevados al primer trimestre	1	8.3
Ascenso dentro normalidad	6	50.0
Descendió en	2	16.6

Cuadro 13

F.I.H.

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

COMP. EXP. SH-70876 12 CASOS.

BROMOSULFATALEINA Casos Porcent.

Valores iniciales elevados	1	8.3
Valores elevados al primer trimestre	1	8.3
Ascenso dentro normalidad	5	41.6
Descendió en	6	50.0

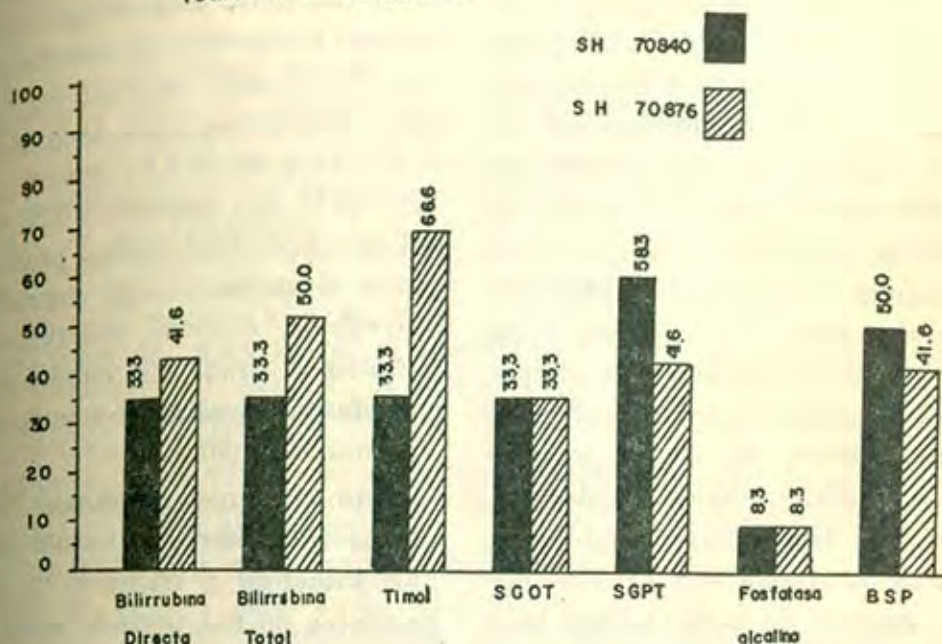
C U A D R O 1A

CASO N°	HISTORIA N°	PREP. N° SH.	BILIRRUBINA (mg %)				TIMOL		S. G. O. T.		S. G. P. T.		FOSF. ALCAL (u. k. o.)		B. S. P. %	
			DIRECTA INICIAL	DIRECTA CONTROL	TOTAL INICIAL	TOTAL CONTROL	INICIAL	CONTROL	INICIAL	CONTROL	INICIAL	CONTROL	INICIAL	CONTROL	INICIAL	CONTROL
1	A-3	70840	0.50	0.30	0.80	0.70	4	1.2	23	26	19	18	19.1 [⊕]	7	2.8	1.0
2	A-19	70840	0.50	0.40	0.90	0.80	0.8	1.2	40	31	35	23	11.0	3	3.4	2.2
3	A-53	70840	0.25	0.35	0.50	1.40 [⊕]	1.7	1.8	21	31	19	22	13.6 [⊕]	7.5	0.6	1.8
4	A-55	70840	0.50	0.30	0.75	0.50	1.2	2.0	20	20	18	20	8.2	4.6	0.6	1.0
5	A-63	70840	0.45	0.40	0.50	0.70	1.6	1.2	29	28	13	18	13.6 [⊕]	7.5	1.4	1.4
6	A-79	70840	0.45	0.30	0.60	0.55	2.4	2.0	23	20	16	17	7.5	4.2	1.0	1.0
7	A-81	70840	0.45	0.50	0.75	0.60	2.4	2.0	20	23	16	20	6.7	9.4	1.0	1.8
8	A-83	70840	0.25	0.30	0.55	0.70	2.0	1.6	28	31	24	26	8.0	4.0	1.0	1.0
9	A-113	70840	0.45	0.50	0.85	0.95	2.0	2.4	32	28	28	18	14.4 [⊕]	9.8	0.40	2.2
10	A-29	70840	0.50	0.25	1.10	0.75	1.2	1.2	28	26	18	18	15.3 [⊕]	4.8	1.6	3.6
11	A-151	70840	0.45	0.20	0.70	0.60	1.8	1.2	23	20	18	18	7.2	6.2	0.6	2.2
12	A-65	70840	0.35	0.30	0.60	0.60	2.0	1.0	29	28	23	31	12.2	10.2	1.8	1.8
13	A-126	70876	0.50	0.40	0.65	0.75	1.6	2.4	32	24	28	24	11.5	8.6	1.0	2.2
14	A-110	70876	0.35	0.50	0.50	1.00	2.0	4.2 [⊕]	27	26	24	18	6.9	10.0	1.4	1.0
15	A-22	70876	1.10 [⊕]	0.40	1.60 [⊕]	0.50	1.0	1.6	39	23	42 [⊕]	23	23.0 [⊕]	6.4	3.6	0.6
16	A-100	70876	0.40	0.25	0.60	0.40	3.6	2.0	28	28	24	18	6.4	5.8	1.0	1.0
17	A-18	70876	0.50	0.40	1.30 [⊕]	0.75	0.8	1.2	23	20	13	16	15.2 [⊕]	5.7	1.2	0.6
18	A-30	70876	0.30	0.40	0.50	0.60	1.0	1.2	18	28	16	20	13.0	9.8	7.5 [⊕]	2.8
19	A-68	70876	0.50	0.70	0.75	1.30 [⊕]	2.4	2.4	26	23	29	20	14.0	4.8	1.4	2.2
20	A-80	70876	0.40	0.20	0.75	0.50	1.2	0.6	26	20	18	18	7.2	2.8	1.0	0.6
21	A-96	70876	0.30	0.45	0.65	0.75	1.2	1.2	06	32	4	28	7.8	7.0	1.0	1.4
22	A-114	70876	0.45	0.40	0.75	0.60	2.0	2.4	30	28	26	20	11.8	8.0	1.8	2.8
23	A-95	70876	0.35	0.30	0.55	0.70	1.8	2.0	27	28	28	28	11.8	8.0	1.8	2.8

FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

ASCENSO EN LOS DOS COMPUESTOS

(Dentro de limites normales)



De los cuadros anteriores se desprende que, si bien en algunas mujeres se evidenció una tendencia al aumento en los valores de las pruebas de función hepática, éstos no sobrepasaron los límites normales al punto de justificar una interrupción de la terapéutica. Hacemos excepción del caso número 3, en el cual la bilirrubina total ascendió de 0.50 mg. % a 1.40 mg.%, el caso número 19 en el cual se elevó de 0.75 mg.% a 1.30 mg.% y el caso número 14, con alza en la turbidez al timol de 2.0 U a 4.2 U. Por otra parte citamos el caso número 15, en el cual la bilirrubina directa descendió de 1.10 mg.% a 0.40%; la bilirrubina total, en el mismo caso descendió de 1.60 mg.% a 0.50% y la S.G.P.T. descendió de 42 U. a 23 U.; igualmente, la fosfatasa alcalina experimentó un descenso de 23 a 6.4 U. y la B.S.P. de 3.6% a 0.6%. Encontramos explicable el descenso ma-

nifestado en la fosfatasa alcalina en la mayoría de las pacientes, toda vez que los valores iniciales fueron determinados cuando estas mujeres estaban todavía bajo la influencia del estado grávido puerperal.

Es de anotarse que, desde el punto de vista clínico, ninguna de estas pacientes ha presentado hasta la fecha manifestación alguna de lesión hepática.

COMENTARIOS.

Llama la atención en la revisión de la literatura sobre el tema el enorme desacuerdo existente entre los diversos autores. Si bien los finlandeses como Eissalo et al. (op. cit.), Palva y Mustala (16), Adlercreutz e Ikonen (17), lo mismo que Larsson-Cohn y Stenram (op. cit.) y otros, en Suecia, citan los casos más numerosos de disfunción hepática produ-

cida por compuestos anovulatorios, llegando hasta la colestasis y lesión hepato-celular comprobadas por biopsia hepática y microscopía electrónica, debe anotarse que sus series son en general pequeñas, constituídas varias de ellas por mujeres de edad avanzada y con evidente patología asociada. Además, con excepción de Eisalo, los otros autores no hicieron determinaciones del estado de funcionalismo hepático en sus pacientes antes de iniciar la terapéutica. Muy llamativa resulta también la aparición tan precoz de las manifestaciones de disfunción hepática en las comunicaciones de estos investigadores, las cuales ocurrieron en su mayoría dentro de los dos primeros ciclos de tratamiento, estableciendo un fuerte contraste con las observaciones de autores de otros países, tales como Swyer y Little (18), quienes en mujeres sometidas a terapia anovulatoria por períodos hasta de seis años continuos no han encontrado ningún cambio patológico importante. Esta opinión es sustentada también por Linthorst (19) en una serie de 52 pacientes entre 18 y 48 años y tratadas hasta por 43 meses, sin comprobar ningún cambio patológico clínico o de laboratorio.

Los farmacólogos llaman la atención sobre la posibilidad que tienen los esteroides con un sustituto alquilo en C.17 de causar alteraciones en los resultados de las pruebas de función hepática (García y Pineus, 20). La mayoría de los contraceptivos orales contienen esteroides de este tipo, derivados de la testosterona. Otros investigadores, sin embargo, atribuyen estos trastornos al contenido estrogénico de los compuestos, modificaciones que se hacen más aparentes

en los valores de transaminasa sérica y bromosulfaleína. En nuestras series, con dos compuestos de contenido estrogénico diferente, no hemos podido constatar hasta el momento esta aseveración, ya que nuestro compuesto en estudio SH-70840, con 0.050 mg. de etinil-estradiol, produjo elevaciones más acentuadas en la S.G.P.T. y la B.S.P. que el compuesto SH-70876 que contiene 0.075 mg. de etinil-estradiol. Este último produjo por su parte elevaciones más marcadas en la bilirrubina directa, bilirrubina total y turbidez al timol. En cuanto a S.G.O.T. y fosfatasa alcalina, no pudo apreciarse ninguna diferencia.

Para terminar queremos hacer notar que el corto tiempo durante el cual hemos sometido a tratamiento a nuestras pacientes no nos permite sacar aún conclusiones definitivas.

RESUMEN.

Se presenta un informe preliminar sobre una serie de 24 pacientes sometidas a terapia anovulatoria oral con dos compuestos, el SH-70840 (1 mg. de acetato de etinil nortestosterona + 0.050 mg. de etinil-estradiol) y el SH-70876 (1 mg. de acetato de etinil-nortestosterona + 0.075 mg. de etinil-estradiol). Se analiza la influencia de estos compuestos sobre los valores de las pruebas de función hepática al cabo de tres meses de tratamiento. Se hace una revisión de la literatura. Hasta el presente no se han encontrado en este grupo de pacientes alteraciones que nos autoricen a pensar que se haya producido lesión hepática alguna.

Agradecemos a Schering A.G. — Berlín el suministro de los compuestos utilizados en esta investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. EISALO, A.; JARVINEN, P. A.; LUUKKAINEN, T. Brit. Med. J., 2: 426 (agosto 15) 1964.
2. LARSSON-COHN, U. Oral Contraception and Liver-Function Tests, Brit. Med. J., 1: 1414-1415, (May 29) 1965.
3. LARSSON-COHN, U.; STENRAM, U. Jaundice during Treatment with Oral Contraceptive Agents. J.A.M.A., 193 (6): 422-426, (Aug 9) 1965.
4. CULBERG, C.; LUNDSTROM, R.; STENRAM, U. Jaundice during Treatment with Oral Contraceptive Lyndiol. Brit. Med. J. 1: 695-697 (March 13) 1965.
5. STOLL, B. A.; ANDREWS, J. T.; MOTTERAM, R.; UPFILL, J. Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. Med. J., 1: 723 (March 13) 1965.
6. FAWCETT, J. W.; PEDERSEN, D. L. Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. Med. J., 2: 755 (Sept. 19) 1964.
7. SOTANIEMI, E.; KREUS, K. E.; SCHEININ, T. M. Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. Med. J., 2: 1264-1265 (Nov. 14) 1964.
8. BAINES, G. F. Jaundice in Patient Taking Norethisterone Tablets. Lancet, 1: 108-109 (Jan 9) 1965.
9. EISALO, A.; JARVINEN, P. A.; LUUKKAINEN, T. Liver-Function Tests during Intake of Contraceptive Tablets in Pre-menopausal Women. Brit. Med. J., 1: 1416-1417 (May 29) 1965.
10. TYLER, E. T. Brit. Med. J., 2: 1264 (Nov. 14) 1964.
11. TYLER, E. T. Brit. Med. J., 2: 843-847 (Otc. 3) 1964.
12. SWAAB, L. I. Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. Med. J., 2: 755 (Sept. 19) 1964.
13. RICE-WRAY, E. Brit. Med. J., 2: 1011 (Oct. 17) 1964.
14. RICE-WRAY, E.; GONZALEZ, O.; FERRER, S.; ARANDA-ROSELL, A.; MAQUEO, M.; MUNGUIA, H. Clinical Evaluation of Norethindrone Acetate in Fertility Control. Amer. J. Obstet. Gynec., 93 (1): 115-121, 1965.
15. RICE-WRAY, E.; CORREN S.; GASTELUM, H. Erfahrungen mit dem oralen Kontrazeptivum Anovlar. Medizinische Klinik, 61 (24): 959-964 (June 17) 1966.
16. PALVA, I. P.; MUSTALA, O. O. Brit. Med. J., 2: 688 (Sept. 12) 1964.
17. ADLERCREUTZ, H.; IKONEN, E. Brit. Med. J. 2: 1133 (Oct. 31) 1964.
18. SWYER, G. I. M.; LITTLE, V. Absence of Hepatic Impairment in Long-term Oral-Contraceptive Users. Brit. Med. J., 1: 1412-1414 (May 29) 1965.
19. LINTHORST, G. Brit. Med. J., 2: 920 (Otc. 10) 1964.
20. GARCIA, C. R.; PINCUS, G. "Clinical considerations of Oral Hormonal Control of Human Fertility", in Buxton, C. L.; Simposio en Práctica Médica y Control de Población. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas, 7: 844-856 (Sept.) 1964.

Fundación para Investigaciones Hormonales.
 Instituto Materno-Infantil.
 Carrera 10 N° 1-66 Sur, Bogotá, Colombia.