FUNCION HEPATICA Y ANOVULACION IATROGENICA

Trabajo presentado por la Fundación para Investigaciones Hormonales
al Primer Simposio Colombiano de Esteroides Sexuales

*Dr. Jaime Ramírez Sánchez**

*Dra. Laura Rojas R.***

*Dr. Fidel Anzola F.****

La inquietud despertada a raíz de las publicaciones de algunos autores europeos (5, 10, 11, 6, 2, 7, 22, 3, 21, 13, 1, 20) sobre posibles repercusiones hepáticas de la terapia anovulatoria hormonal oral, despertó nuestro interés en observar el efecto de este tipo de medicación en nuestro medio, tanto más cuanto que, en la producción de estos fenómenos han sido invocados factores étnicos (24, 14). No son pocas, sin embargo, las publicaciones que abogan por la inocuidad de estos tratamientos respecto del funcionalismo hepático (16, 4, 26, 17, 23, 25, 18, 12, 19, 8, 14).

En informes anteriores (15) nos hemos referido ya a este tópico en forma preliminar; hoy presentamos los resultados finales obtenidos en un grupo de 58 pacientes, sometidas a terapéutica anovulatoria oral con tres compuestos de asociación, así: 25 pacientes con el compuesto SH-70840, que contiene 0.050 mgrs. de etinil-estradiol + 1 mgr. de acetato de etinil-nortestosterona; 16 pacientes con el compuesto SH-70876, que contiene 0,075 mgrs. de etinil-estradiol + 1 mgr. de acetato de etinil-nortes-

tosterona y 17 pacientes con el compuesto SH-70850, que contiene 0,50 mgrs. de etinil-estradiol + 0,50 mgrs. de norgestrel.

Material y Métodos

Para este estudio se eligieron pacientes entre 20 y 35 años de edad, hospitalizadas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá y en puerperio inmediato, descartándose todos aquellos casos con antecedentes de patología hepato-biliar, toxemia gravídica o enfermedad trombo-embólica. En el curso del primer mes del puerperio se elaboró la historia clínica especializada y se realizaron los exámenes de laboratorio previos a la medicación, que fueron los siguientes: colpocitología tumoral, cuadro hemático completo, examen parcial de orina, estudio de coagulación sanguínea, velocidad de eritrosedimentación,

* Profesor Asociado. Dpto. Obst. y Ginecol. Fac. Med. Univ. Nal.

** Instructora Asistente. Dpto. Obst. y Ginecol. Fac. Med. Univ. Nal.

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

curva de tolerancia a la glucosa, proteinemia y yodoproteinemia. Desde el punto de vista del estudio de la función hepática, se solicitaron los siguientes exámenes: bilirrubina directa, bilirrubina total, turbidez al timol, transaminasa glutámica oxalacética (S. G. O. T.), transaminasa glutámica pirúvica (S. G. F. T.), fosfatasa alcalina y retención de bromosulfaleína, los cuales se repitieron con intervalos trimestrales durante un año de observación. Estas pruebas fueron realizadas en la Unidad de Hematología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, a cargo del Profesor César Mendoza Posada, a quien agradecemos su valiosa colaboración.

Al día vigésimo-octavo del puerperio se indujo la menstruación por medio de la administración de dos tabletas de un compuesto que contiene 10 mgrs. de acetato de noretisterona + 0,02 mgrs. de etinil-estradiol (Duogynon). Una vez obtenido el sangrado de tipo menstrual, las pacientes continuaron el tratamiento ovulostático de acuerdo con los esquemas convencionales.

Del número total de 452 pacientes tratadas con ovulostáticos orales, se seleccionaron 174 para estudio de función hepática. De estas tan solo 58 completaron un año de observación; las restantes se retiraron entre el 1 y el 8º mes de tratamiento por problemas socio-económicos diversos, rechazo a los exámenes repetidos, adopción de otros sistemas de anticoncepción, etc. Una paciente hubo de ser suspendida por haber presentado en la fase inicial del tratamiento una colelitiasis aguda que requirió la práctica de una colecistectomía. Otra paciente, a quien nos referiremos más adelante, tenía antecedentes de hepatitis viral que pasaron inadvertidos en la anamnesis inicial y suspendió el

tratamiento a la altura del quinto ciclo.

Resultados

Los resultados obtenidos oscilaron dentro de los límites establecidos como normales en la mayoría de las pruebas, a excepción de la turbidez al timol, la bromosulfaleína y la SGOT, que serán comentadas en forma especial y en las cuales hubo hallazgos patológicos tanto durante el período de observación como al término de la investigación.

Bilirrubina total (Fig. 1). Los promedios de los valores hallados en los diferentes controles no demuestran modificaciones significativas.

FIGURA No. 1

Bilirrubina directa (Fig. 2). Al igual que en la prueba anterior, tampoco observamos alteraciones dignas de mención.

Fosfatasa alcalina (Fig. 3). El comportamiento de esta prueba, en la cual se obtuvieron inicialmente valores elevados que progresivamente fueron descendiendo a cifras normales, nos parece explicable si tenemos en cuenta que las primeras titulaciones fueron hechas durante el puerperio

FIGURA No. 2

FIGURA No. 4

Transaminasa glutámico - oxalacética - S. G. O. T. Los hallazgos patológicos en esta prueba se resumen en el Cuadro 1.

Bromosulfaleína (Fig. 5). Si bien los niveles de retención de esta sustancia no sobrepasaron los límites normales, se puede observar en los tres preparados una moderada tendencia al aumento en relación con el valor inicial. En el Cuadro 2 discriminamos los resultados anormales de esta prueba.

FIGURA No. 3

tardío y, por lo tanto, estaban influenciadas por el embarazo.

Transaminasa glutámico - pirúvica S. G. P. T. (Fig. 4). Las cifras promedio encontradas están todas dentro de los límites de la normalidad, en los tres compuestos estudiados.

FIGURA No. 5

CUADRO N° 1

S. G. O. T.

Preparado	Nº Pacientes	Normales al iniciar	Durante trat.	Ascenso patológico al año
SH-70840	25	25	—	—
SH-70876	16	16	—	—
SH-70850	17	16	2 (12,5%)	1 (6,25%)

CUADRO N° 2

BROMOSULFTALEINA

Preparado	Nº Pacientes	Normales al iniciar	Durante trat.	Ascenso patológico al año
SH-70840	25	25	0	0
SH-70876	16	15	2 (13,3%)	2 (13,3%)
SH-70850	17	17	2 (11,76%)	1 (5,8%)

Turbidez al timol (Fig. 6). Se observa en la curva de los valores promedios de esta prueba un definido ascenso con todos los compuestos estudiados. Con el preparado SH-70850 la elevación rebasó los límites normales al término del estudio. En el Cuadro 3 pormenorizamos los datos obtenidos en las pacientes estudiadas.

FIGURA No. 6

Comentarios

A pesar de constituir ya las publicaciones sobre el debatido tema de las posibles lesiones hepáticas consecutivas a medicaciones con compuestos de asociación estrógeno-progestágeno por la vía oral un voluminoso capítulo de la literatura médica actual, no parece haberse llegado todavía a un acuerdo unánime. El hecho de que hayan sido publicados algunos casos aislados (2, 3, 22, 20, 7, 21) y algunas investigaciones en grupos disímiles de pacientes, algunos inclusive con patología asociada, ha contribuido a crear mayor confusión al respecto. En efecto, los hallazgos presentados por los autores escandinavos (5, 6, 13, 1, 11) tanto finlandeses como suecos, de colestasis y lesiones hepato-celulares comprobadas por estos últimos, por medio de biopsia hepática y microscopía electrónica, se refieren en su mayoría a series reducidas de pacientes, algunas de ellas postmenopáusicas y en las cuales, a excepción del grupo de Eisalo, no fueron realizadas

CUADRO Nº 3

TIMOL

Preparado	Nº Pacientes	Normales al iniciar	Durante trat.	Ascenso patológico al año
SH-70840	25	23	11 (47,8 %)	5 (21,8 %)
SH-70876	16	16	11 (68,7 %)	5 (31,2 %)
SH-70850	17	12	9 (75 %)	8 (66,6 %)

determinaciones de la función hepática previas a la medicación. Por otra parte, trabajos ejecutados en otras áreas geográficas, sobre series grandes de pacientes sometidas a esta terapéutica por tiempo prolongado no revelan alteraciones atribuibles al tratamiento (23, 24).

En las pacientes observadas por nosotros no hubo manifestación clínica alguna que hiciera sospechar lesión hepática orgánica o funcional en evolución, a pesar de que en algunas de ellas se observaron alteraciones en las pruebas biológicas de control como puede observarse en los Cuadros 2 y 3, coincidiendo en 2 casos la modificación patológica de la turbidez al timol y la retención de bromosulfaleína y en un caso la turbidez al timol y la S. G. O. T. Anotamos el caso de una paciente que, por deficiencia involuntaria en la anamnesis, fué incluida en el grupo del preparado SH-70850 a pesar de registrar valores preterapéuticos anormales en la prueba de turbidez al timol S. G. O. T. y S. G. P. T. Al cabo del primer trimestre de tratamiento se notó aumento de las cifras en las pruebas mencionadas así: Timol 14 U., S. G. P. T. 104 U. y S. G. O. T. 60 U. razón por la cual se suspendió la medicación anovulatoria, sin que la paciente presentara ninguna manifestación clínica. Reconsiderando el caso se pudo establecer que esta paciente había padecido una hepatitis, al parecer de tipo viral. Esta observa-

ción nos hace disenter de la opinión de Wildhirt (cit. Haller (9)), para quien algunos casos aislados de hepatitis crónica y cirrosis rebeldes al tratamiento no constituye contraindicación para el empleo de preparados ovulostáticos.

De la revisión de los hallazgos patológicos en nuestras series se desprende que la prueba que mayores modificaciones manifestó fue la de turbidez al timol, la cual reveló cifras anormales al cabo del año en el 21,8% de las pacientes tratadas con el compuesto SH-70840, el 31,2% de los casos del SH-70876 y el 66,6% del grupo de pacientes sometidas al SH-70850. Esta prueba, inespecífica pero indicadora también de lesión hepato-celular, no se ha mostrado como la más sensible en estudios de otros autores como Eisalo, para quien la prueba de retención de bromosulfaleína es la más sugestiva de compromiso hepático. Tyler (cit. Larsschn (10)), de 214 pacientes encontró elevación de la retención de bromosulfaleína en el 21,3% de los casos, fenómeno que atribuyó al estudio de pseudopreñez producido en estas pacientes por la medicación. En nuestras observaciones las alteraciones más marcadas en la retención de bromosulfaleína aparecieron en el grupo tratado con SH-70876, en el cual el 13,3% de las pacientes terminaron el año con niveles elevados, en tanto que en el grupo del SH-70-840 no hubo hallazgos patológicos y en el

del SH-70850 tan solo una paciente mostró modificaciones llamativas en esta prueba. Estos datos estarían de acuerdo con las sugerencias de Eisalo (6) para quien los estrógenos constituyen el componente hepato-tóxico de los compuestos de asociación estrógeno-progestágeno. En efecto, de los tres compuestos utilizados por nosotros, el SH-70876 contiene una dosis de etinil-estradiol 0.025 mgrs. mayor que los otros dos compuestos.

Respecto de las transaminasas a diferencia de lo observado por los autores escandinavos, en nuestras series no mostraron modificaciones sugestivas de lesión parenquimatosa hepática. Tan solo en una paciente del grupo del SH-70850 se hallaron cifras anormalmente altas de SGOT al cabo del año de tratamiento. En cuanto a las titulaciones de bilirrubina directa y total, los valores registrados fueron normales, lo cual está de acuerdo con los datos obtenidos en la prueba de la fosfatasa alcalina en cuanto a colestasis se refiere. No se practicaron biopsias hepáticas por considerar este un procedimiento demasiado agresivo para ser empleado en pacientes asintomáticas.

Resumen

Presentamos los resultados obtenidos en pruebas de función hepática en una serie de 58 pacientes sometidas a terapia ovulostática hormonal oral con 3 compuestos de asociación estrógeno-progestágeno: 25 pacientes con el compuesto SH-70840, que contiene 1 mgr. de acetato de etinil-nortestosterona 0.050 mgrs. de etinil-estradiol; 16 pacientes con el compuesto SH-70876, que contiene 1 mgr. de acetato de etinil-nortestosterona, 0.075 mgrs. de etinil-estradiol y 17 pacientes con el compuesto SH-70850, que contiene 0.50 mgrs. de norgestrel. 0.050 mgrs. de etinil-estradiol. Luego

de practicar exámenes preterapéuticos a todas las pacientes, se efectuaron controles trimestrales durante un año. En nuestras observaciones, la prueba en la cual apreciamos mayores alteraciones fue la de la turbidez al timol, la cual presentó cifras patológicas en 18 pacientes al cabo del año de estudio. La prueba de retención de bromosulfaleína mostró alteraciones en 3 pacientes y la transaminasa glutámico oxalacética en un caso, al término de la investigación. Se cita un caso con antecedentes de lesión hepática, en el cual se observaron alteraciones paraclínicas sugestivas de reactivación de la afección. En ninguna de las pacientes hubo manifestación clínica alguna de hepatopatía atribuible a la medicación.

Conclusiones

1º En una serie de 208 pacientes sometidas durante un año a terapéutica anovulatoria hormonal oral, de las cuales en 58 fué estudiada la función hepática, no se observaron manifestaciones clínicas que autoricen a pensar en trastornos atribuibles a la medicación.

2º En el transcurso del estudio se observaron modificaciones patológicas en las pruebas de turbidez al timol, transaminasas glutámico-oxalacética (S. G. O. T.) y retención de bromosulfaleína, que en algunos casos persistieron hasta el término de la investigación.

3º Las alteraciones presentadas en las pruebas de turbidez al timol, S. G. O. T. y S. G. P. T. en un caso con antecedentes de hepatitis nos permite sugerir el abstenerse de emplear la terapéutica ovulostática hormonal en este tipo de pacientes.

4º Recomendamos investigar en forma exhaustiva los antecedentes hepáticos de una paciente antes de some-

terla a terapia con agentes anovulatorios hormonales.

Presentamos nuestro agradecimiento a Química Schering Colombiana, S. A. por el suministro de las sustancias empleadas en esta investigación.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ADLERCREUTZ, H.; IKONEN E.: Brit. Med. J., 2: 1133. (Oct. 31) 1964.
- 2 BAINES, G. F.: Jaundice in Patient Taking Norethisterone Tablets. Lancet. 1: 108-109, (Jan. 9) 1965.
- 3 CULBERG, C.; LUNDSTROM, R.; STENRAM, U.: Jaundice during Treatment with Oral Contraceptive, Lyndiol. Brit. med. J. 1: 695-697 (March 13) 1965.
- 4 DUARTE-CONTRERAS, A.; ZUÑIGA GAMBOA, R.; URIBE BOTERO G.: Terapia Secuencial. Rev. Col. Obst. Gin. XVII: 255-271, 1966.
- 5 EISALO, A.; JARVINEN, P.; LUUKKAINEN, T.: Brit. med. J., 2: 426 (Aug. 15), 1964.
- 6 EISALO, A.; JARVINEN, P.; LUUKKAINEN, T.: Liver Function Tests during Intake of Contraceptive Tablets in Pre-menopausal Women. Brit. med. J., 1: 1416-1417 (May 29) 1965.
- 7 FAWCETT, J. W.; PEDERSEN, D. L.: Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. med. J., 2: 755 (Sept. 19) 1964.
- 8 GARCIA, C. R.; PINCUS, G.: Clinical Considerations of Oral Hormonal Control of Human Fertility. Clin. Obstet. Gynec. 7: 844-856, 1964.
- 9 HALLER, J.: Ovulostasis Hormonal. Ed. Alhambra, Madrid, 1a. Ed. 1966, Pág. 159.
- 10 LARSSOHN-COHN, U.: Oral Contraception and Liver Function Tests. Brit. med. J., 1: 1414-1415 (May 29), 1965.
- 11 LARSSOHN-COHN, U.; STENRAM, U.: Jaundice during Treatment with Oral Contraceptive Agents. J.A.M.A. 193: 422-426, 1965.
- 12 LINTHORST, G.: Brit. med. J. 2: 920 (Oct. 10), 1964.
- 13 PALVA, I. P.; MUSTALA, G. O.: Brit. med. J., 2: 688 (Sept. 12) 1964.
- 14 PINCUS, G.; ROCK, J.; CHANG, M. C.; GARCIA, C. R.: Effects of certain 19-nors-teroids on reproductive processes and fertility. Fed. Proc., 18: 1051, 1959.
- 15 RAMIREZ SANCHEZ, J.; ROJAS RODRIGUEZ L.; VELASCO LANDAZURI, G.: Función Hepática y Anovulación Iatrogénica. Rev. Soc. Colomb. Endocrinol., IV: 295-305, 1967.
- 16 RICE WRAY, E.; SCHULZ CONTRERAS, M.; GUERRERO, I.; ARANDA ROSELL, A.: Longterm administration of norethindrone in fertility control. J.A.M.A. 180: 355, 1962.
- 17 RICE WRAY, E.: Brit. med. J., 2: 1011 (Oct. 17), 1964.
- 18 RICE WRAY, E.; GONZALEZ, O.; FERRER, S.; ARANDA ROSELL, A.; MAQUEO, M.; NUNGUIA, H.: Clinical evaluation of Norethindrone Acetate in Fertility Control. Amer. J. Obstet. Gynec., 93: 115-121, 1965.
- 19 RICE WRAY, E.; CORRES, S.; GASTELUM, H.: Erfahrungen mit dem oralen Kontrazeptivum Anovlar. Medizinische Klinik, 61: 959-964, 1966.
- 20 SABEL, G. H.; KIRK, R. F.: Obstet. Gynec., 31: 375-377, 1968.
- 21 SOTANIEMI, E.; KREUS, K. E.; SCHEININ, T. M.: Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. Med. J., 2: 1264, 1265, 1964.
- 22 STOLL, B. A.; ANDREWS, J. T.; MOTTERAM, R.; UPFILL, J.: Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. Med. J., 1: 723, 1965.
- 23 SWAAB, L. I.: Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. Med. J., 2: 755, 1964.
- 24 SAWYER, G. I. M.; LITTLE, V.: Absence of Hepatic Impairment in Long-term Oral Contraceptive Users. Brit. Med. J., 1: 1412, 1414, 1965.
- 25 TYLER, E. T. Brit. med. J., 2: 843, 847, 1964.
- 26 TYLER, E. T. Brit. med. J., 2: 1264, 1964.