

FUNCION HEPATICA Y ESTEROIDES ANOVULATORIOS¹

FRANCISCO DURAZO,² FEDERICO DE LA PEÑA,³ JAIME GORODOUSKY³
Y EDRIS RICE-WRAY³

De las pruebas de funcionamiento hepático efectuadas a mujeres durante el tratamiento con diversas combinaciones de estrógenos y progestágenos sintéticos, se encontraron anomalías en la retención de bromosulfaleína, en los niveles séricos de transaminasa glutámico pirúvica y de la albúmina. Estas alteraciones fueron más evidentes cuando se efectuó un análisis estadístico con una prueba de hipótesis, considerando la distribución "t" a un nivel de significación de $\alpha = 0.05$.

Se plantea la posibilidad de que la

LOS MÉTODOS anticonceptivos usados por la humanidad han sido muy variados y su empleo se remonta a los orígenes de la historia.

Con base en el principio de "retroalimentación negativa" que rige la interrelación hipófisis-ovario, desde el año de 1957 en que Pincus *et al*¹ ini-

ausencia de manifestaciones clínicas de disfunción hepática, y las desviaciones estadísticamente significativas encontradas en las tres pruebas mencionadas, puedan ser el reflejo de una alteración funcional de pequeña magnitud, reversible, que no es lo suficiente importante para traducirse en una expresión clínica y que de todas maneras constituye una indicación para proceder con precauciones, con aquellas pacientes que recibirán éste tipo de medicación y que acusen algunos antecedentes de hepatopatías. (Gac. Méd. Méx. 101: 319, 1971).

ciaron en humanos la experimentación con combinaciones de estrógenos y progestágenos, el empleo de estos esteroides como reguladores de la fertilidad, cobró inmediato vigor, a raíz de su introducción en el mercado. Actualmente suman varios millones de mujeres en todo el orbe, las que no deseando aumentar su descendencia o bien controlarla, reciben en forma cíclica y por largo tiempo estrógenos solos o en combinación con progestágenos, como medio anticonceptivo.

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina celebrada el 30 de septiembre de 1970.

² Académico numerario. Instituto de Servicios de Seguridad Social de los Trabajadores del Estado.

³ Asociación Pro-Salud Maternal, A. C.

Debido a este hecho se ha despertado un gran interés por conocer los efectos secundarios de los mencionados esteroides tanto por parte del médico como de las pacientes, ya que son numerosas las comunicaciones que señalan la existencia de efectos indeseables, como tromboembolismo, toxicidad hepática y efectos virilizantes, principalmente.

El empleo de un medicamento está condicionado a su acción fundamental, y en numerosas ocasiones a la aparición de efectos secundarios muchas veces indeseables. Los estrógenos y los progestágenos no están libres de dichos efectos; su acción sobre el sistema endocrino es ampliamente conocida, y los efectos secundarios que originan no han sido completamente individualizados, principalmente cuando su administración es a largo plazo.

Es bien conocido que el hígado es el órgano primario en el cual se lleva a cabo, mediante procesos de reducción, hidroxilación, oxidación y conjugación, la biotransformación e inactivación de las hormonas esteroides. Existen evidencias de que estas hormonas poseen capacidad de alterar ciertos aspectos de la función hepática, las que se han visto reforzadas al conocerse mejor la disfunción hepática del tercer trimestre del embarazo. Es por esto que nos ha parecido importante estudiar la actividad funcional del hígado de las pacientes sometidas a la administración a corto y largo plazo de diferentes esteroides anticonceptivos.

Las diferentes comunicaciones so-

bre la toxicidad derivada de la administración de estrógenos y progestágenos, tanto aislados como en forma combinada, no han sido concluyentes; por el contrario, se ha favorecido una situación confusa debido al antagonismo que existe entre los diferentes grupos de investigadores que han trabajado en este campo.

En 1962 Pérez Mora y Shelds² comunicaron un caso de ictericia y anomalía en las pruebas de funcionamiento hepático (P. F. H.) en una paciente tratada con acetato de noretindrona. Eislao *et al*, así como Palva y Mustalá, en pacientes postmenopáusicas bajo tratamiento a corto plazo con mestranol, linestrenol, etinil estradiol y acetato de noretindrona, observaron elevación en los niveles de las transaminasas en el suero, así como de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y retención de la bromosulfaleína.^{3, 4} Más tarde confirmamos sus observaciones en pacientes premenopáusicas, al apreciar el mismo tipo de alteraciones.⁵

Tyler⁶ comunica en un número mayor de pacientes, retención anormal de la bromosulfaleína en un porcentaje estadísticamente de significación. En un estudio efectuado por Borglin⁷ en un reducido número de casos tratados con linestrenol, solo o en combinación con mestranol, se apreció una elevación moderada de la transaminasa glutámico pirúvica (T.G.P.), únicamente en los tratados con ambos compuesto. Larsson y Cohon,⁸ en un

número mayor de pacientes, notaron una retención de la bromosulfaleína en el 42% de los casos y en menor escala elevación de la T. G. P. y T. G. O. y fosfatasa alcalina (F. A.) En 1970, Sepúlveda⁹ comunica un caso de ictericia imputable a la ingestión de esteroides anovulatorios.

Por otro lado, otra serie de estudios no menos serios e importantes, demuestran la inocuidad que sobre el hígado tienen las combinaciones de estrógenos y progestágenos administrados en diferentes dosis y con duración variable. Así lo demuestran Linthorst en 200 pacientes,¹⁰ Rice-Wray en 56,¹¹ Swaab en 80,¹² Bakke en 36 pacientes postmenopáusicas,¹³ y Swyer *et al* en 12 pacientes tratadas a largo plazo, en donde el 50% mostró únicamente anomalías leves en las pruebas de floculación.¹⁴

Numerosas son las combinaciones de casos aislados, en donde se ha asociado la aparición de ictericia y anomalía en las P. F. H., con la administración de progestágenos tales como el linestrenol, megestrol, acetato de noretindrona y noretindrona, solos o en combinación con estrógenos sintéticos como el etinil estradiol y el mestranol.¹⁵⁻¹⁹

Por la literatura revisada se verá que no existe un criterio unificado al considerar los efectos sobre la glándula hepática de los derivados 19 noresteroides, solos o en combinación con estrógenos sintéticos.

Al investigar la función hepática se debe tener en mente, que la glándula

tiene una gran capacidad de reserva y que algunas de sus funciones no se alteran simultáneamente, habiendo pruebas que pueden detectar una alteración incipiente, como es la síntesis de la albúmina, así como otras que se alteran hasta bien avanzado el daño hepatocelular, como sucede con la formación de la urea. A pesar de que se dispone de un amplio número de pruebas, que son lo suficientemente sensibles para indicarnos en la mayoría de los casos el tipo de función hepática alterada, la biopsia hepática ocupa un lugar prominente en el estudio de las hepatopatías; sin embargo, las limitaciones implicadas en su uso impiden su empleo rutinario.

Entre los esteroides sintéticos, la metiltestosterona y sus derivados, así como los progestágenos derivados de los 19-noresteroides, han recibido la atención de numerosos investigadores con respecto a su toxicidad hepática.

Material y métodos

Se estudiaron 606 mujeres con vida sexual activa, que concurrían a la Asociación Pro-Salud Maternal, A. C., con edades comprendidas entre 18 y 39 años, y que recibían combinaciones de estrógenos y progestágenos por períodos que fluctuaron entre 1 y 120 ciclos.

A dicho grupo de pacientes se les practicaron en diversos períodos del tratamiento, las siguientes pruebas: retención de la bromosulfaleína (2 mg/kg), bilirrubinas, transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética,

TABLA I
 NUMERO DE PACIENTES
 ESTUDIADAS EN CADA
 MEDICAMENTO

Medicamento	Número de pacientes
Linestrenol 2.5 mg mestranol 75 mcg	138
Acetato de noretindrona 4 mg etinil estradiol 50 mcg	183
Diacetato de etinodiol 1 mg mestranol 100 mcg	76
Acetato de clormadinona 2 mg mestranol 80 mcg	33
Wy - 3707 2.5 mg etinilestradiol 50 mcg	112
Acetato de noretindrona 1 mg etinil estradiol 50 mcg	34
Acetato de 6-alfa-metil-4-pregnano 17-alfa-01-20-ona 2 mg mestranol 80 mcg	30
TOTAL:	606

fosfatasa alcalina y proteínas totales y sus fracciones.

Las combinaciones de medicamentos administrados y el número de pacientes examinadas con cada una de ellas se muestran en la tabla I. Las pruebas de funcionamiento hepático practicadas con los diferentes medicamentos se presentan en la tabla II.

Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente; en el ciclo testigo y en los ciclos de tratamiento se determinó la media aritmética y la desviación estándar de cada una de las pruebas agrupadas en los diferentes productos en estudio.

Con el objeto de conocer los cambios originados por el tratamiento, se analizaron los resultados de estos exámenes mediante el procedimiento de tomar las observaciones para una mis-

TABLA II
 NUMERO DE PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO PRACTICADAS
 EN LOS DIFERENTES MEDICAMENTOS

Examen	Medicamentos						
	A	B	C	D	E	F	G
Retención de bromosulfaleína	311	326	22	30	39	27	—
Bilirrubina indirecta	313	36	—	29	41	—	—
Transaminasa glutámico pirúvica	317	92	182	28	42	28	118
Transaminasa glutámico oxalacética	—	65	142	—	—	—	128
Fosfatasa alcalina	303	21	165	29	41	—	122
Proteínas totales	314	29	22	29	41	—	—
Albúminas	314	29	22	29	41	—	—
Globulinas	314	29	22	29	41	—	—

A: Linestrenol 2.5 mg + mestranol 75 mcg

B: Acetato de noretindrona 4 mg + etinil estradiol 50 mcg

C: Diacetato de etinodiol 1 mg + mestranol 100 mcg

D: Acetato de clormadinona 2 mg + mestranol 80 mcg

E: WY-3707 2.5 mg + etinil estradiol 50 mcg

F: Acetato de noretindrona 1 mg + etinil estradiol 50 mcg

G: Acetato de 6-alfa metil-4-pregnano 17-alfa-01-20-ona 2 mg + mestranol 80 mcg

ma paciente durante dos períodos, con el fin de comparar los testigos con los exámenes realizados durante el tratamiento, y observar las variaciones entre ambos resultados.

Mediante este análisis se trató de probar la siguiente hipótesis: a) El tratamiento no produce cambios en los resultados de las pruebas utilizadas para explorar la función hepática; contra una hipótesis alternativa. b) El tratamiento sí produce cambios en dichas pruebas. Para probar la primera hipótesis se utilizó la estadística: $t = \frac{d - o}{\sqrt{\frac{sx}{n}}}$

la cual tiene una distribución de probabilidad "t" con n - 1 grados de libertad, en donde "d" representa el valor de la media aritmética de las diferencias entre los resultados de los exámenes durante el ciclo control, y los realizados a la misma paciente durante el ciclo respectivo de tratamiento. El nivel de significación de las pruebas se tomó de un 5%, es decir $\alpha = 0.05$.²⁰

En dos productos (linestrenol 2.5

mg y mestranol 75 mcg, y norgestrel 0.5 mg y etinilestradiol 50 mcg), fue posible realizar, para las mismas pacientes, exámenes antes del tratamiento y durante los ciclos 1, 3, 7, 12, 13 a 18, 19 a 24, y 31 a 36.

Resultados

El grupo de pacientes que recibió el producto "A" (linestrenol 2.5 mg y mestranol 75 mcg), es aquél en que se pudieron realizar estudios en el ciclo testigo, e ininterrumpidamente en los ciclos indicados, por lo que se le considera el más representativo (Tabla III). Se realizaron 311 pruebas de bromosulfaleína de las que 289 fueron normales (92.9%) y 22 anormales (7.1 por ciento). La media aritmética (m. a.) estuvo comprendida entre 2.5 a 4.0, y la desviación estándar (d. e.) entre 1.2 y 2.7.

En ninguna de las 313 pruebas de bilirrubinas se obtuvo bilirrubina directa positiva; la bilirrubina indirecta se encontró de menos de 1 mg% en 307 (98.1%), y en 6 por encima de 1 mg

TABLA III
PORCENTAJES DE LOS EXAMENES NORMALES Y ANORMALES DEL PRODUCTO LINESTRENOL 2.5 MG MESTRANOL 75 MCG

Examen	Núm. de exámenes	Normales		Anormales		m. a.	d. e.
		No.	%	No.	%		
Bromosulfaleína	311	289	92.9	22	7.1	2.5-4.0	1.2-2.7
Bilirrubina	313	307	98.1	6	1.9	0.16-0.40	0.07-0.22
Transaminasa glutámico pirúvica	317	311	98.1	6	1.9	18.6-27.9	7.5-15.4
Fosfatasa alcalina	303	285	94.1	18	5.9	1.5-3.1	0.19-1.5
Seroproteínas	314	313	99.7	1	0.3	7.1-7.4	0.3-1.0
Seroalbúminas	314	289	92.0	25	8.0	4.3-4.7	0.2-0.7
Seroglobulinas	314	271	86.3	43	13.7		
TOTALES:	2186	2065	94.5	121	5.5		

por ciento (1.9%). La m. a. osciló entre 0.16 y 0.40, y la d. e. de 0.07 a 0.22 mg%.

En 317 determinaciones de T.G.P. se encontraron 311 normales (98.1 por ciento), y 6 superiores a la normal (1.9%), con m. a. de 18.6 a 27.9 y d. e. de 7.5 a 15.4.

La fosfatasa alcalina (F. A.), se realizó en 303 ocasiones, de los cuales 285 fueron normales (94.1%), y 18 estuvieron por debajo de la cifra normal (5.9%), con m. a. de 1.5 a 3.1, y d. e. de 0.19 a 1.5.

De 314 determinaciones de proteínas totales, 313 (99.7%), estuvieron dentro de las cifras normales, y sólo en un caso se obtuvo una elevación (0.3%); la m. a. estuvo comprendida entre 7.1 a 7.4, y la d. e. fue de 0.3 a 1.0. En este mismo grupo de 314 determinaciones, se practicó el fraccionamiento de albúminas y globulinas; las primeras se encontraron normales en 289 (92%), y disminuidas en 25 (8%); la m. a. fue de 4.3 a 4.7, y la d. e. de 0.2 a 0.7. Las seroglobulinas resultaron normales en 271 (86.3%), y aumentadas en 43 (13.7%). El conjunto de pruebas mencionadas suma un total de 2186, con 94.5% de pruebas normales, y 5.5% de pruebas que salen de la normalidad. Tomando en cuenta la totalidad de los exámenes por cada producto, el por ciento más elevado de pruebas anormales lo proporciona la retención de la bromosulfaleína, principalmente en los productos que contienen acetato de noretindrona (B y F).

La prueba de hipótesis se pudo realizar en las pacientes que contaban con exámenes en ciclo testigo, y durante el tratamiento (productos A, E y F), y sus resultados se expresan en percentiles en la distribución "t" y se presentan en las tablas adjuntas separadamente por prueba. (Tablas IV a X).

TABLA IV
RETENCION DE LA
BROMOSULFALEINA

<i>Ciclos de tratamiento</i>	<i>Límite estadístico</i>	<i>Valor obtenido</i>	<i>Desviación</i>
1	3.01	-1.53	0
3	2.69	-3.11	-0.42
7	2.74	-6.97	-4.23
12	2.69	-5.41	-2.72
13-18	2.68	-6.68	-4.00
19-24	3.25	-1.36	0

TABLA V
TRANSAMINASA GLUTAMICO
PIRUVICA

<i>Ciclos de tratamiento</i>	<i>Límite estadístico</i>	<i>Valor obtenido</i>	<i>Desviación</i>
1	3.01	1.41	0
3	2.69	-2.56	0
7	2.73	-3.95	-1.22
12	2.70	-4.40	-1.70
13-18	2.69	-1.95	0
19-24	3.16	0.42	0

TABLA VI
SEROPROTEINAS

<i>Ciclos de tratamiento</i>	<i>Límite estadístico</i>	<i>Valor obtenido</i>	<i>Desviación</i>
1	2.97	2.28	0
3	2.69	-0.12	0
7	2.74	-2.00	0
12	2.70	-3.00	-0.30
13-18	2.68	-3.00	-0.32
19-24	3.16	-2.25	0

TABLA VII
SEROALBUMINAS

Ciclos de tratamiento	Límite estadístico	Valor obtenido	Desviación
1	2.97	2.16	0
3	2.69	3.66	0.97
7	2.74	1.12	0
12	2.70	5.16	2.46
13-18	2.68	4.80	2.12
19-24	3.16	3.00	0

TABLA VIII
SEROGLOBULINAS

Ciclos de tratamiento	Límite estadístico	Valor obtenido	Desviación
1	2.97	-0.76	0
3	2.69	-2.00	0
7	2.74	-2.16	0
12	2.70	-7.14	-4.44
13-18	2.68	-7.16	-4.48
19-24	3.16	-2.81	0

TABLA IX
FOSFATASA ALCALINA

Ciclos de tratamiento	Límite estadístico	Valor obtenido	Desviación
1	2.97	0.50	0
3	2.69	1.73	0
7	2.70	0.34	0
12	2.70	4.60	1.90
13-18	2.69	6.15	3.46
19-24	3.05	2.20	0

TABLA X
BILIRRUBINA INDIRECTA

Ciclos de tratamiento	Límite estadístico	Valor obtenido	Desviación
1	3.01	1.26	0
3	2.69	3.44	0.75
7	2.74	1.00	0
12	2.70	8.55	5.85
13-18	2.69	10.93	8.24
19-24	3.10	10.44	7.34

Discusión

Los resultados expresados en la prueba de hipótesis, son más concluyentes desde el punto de vista estadístico, y nos muestran la desviación que sufrieron hacia niveles anormales, la bromosulfaleína, la T.G.P., las globulinas y las albúminas. El tipo de resultados obtenidos en el presente trabajo, se presta fácilmente a confusión, ya que de acuerdo a la prueba de hipótesis, hay una desviación de los límites aceptados en las pruebas mencionadas. Sin embargo, las medias aritméticas de los exámenes sobre los cuales se basa esta prueba, se encuentran dentro de los límites normales, lo que significa que la desviación estadística manifiesta una desviación biológica de las pruebas, que no salen hacia límites anormales. Este hecho cobra interés debido a que es probable que pueda corresponder a una alteración aparentemente sin importancia desde el punto de vista biológico, pero que el cálculo matemático está detectando. La pregunta que puede surgir sería con respecto a que estos cambios se hagan progresivos con el tratamiento, y puedan entonces manifestarse desde el punto de vista biológico. Actualmente estas observaciones alcanzan a un número limitado de 142 pacientes que han completado 120 ciclos de tratamiento, y el análisis estadístico realizado en este grupo muestra resultados semejantes al grupo anterior, pudiendo apreciar elevación significativa de la retención de la bromosulfaleína, así como de T.G.P., mas no de la F.A. la

cual acusó resultados más bien por debajo de la normalidad en todos los ciclos estudiados. Es frecuente la observación de aumento de la retención de la bromosulfaleína, durante el embarazo que cursa clínicamente normal, y recientes estudios en el perro y en la rata²¹ han atribuido esta anomalía a una disminución en el transporte máximo (Tm) de la bromosulfaleína, por analogía con el término creado por Smith para expresar el concepto de que el Tm del paraaminohipurato depende de la masa excretora tubular renal. Asimismo ha sido demostrado que dicho transporte máximo es dependiente de las modificaciones en el flujo biliar, lo que explicaría el que el concepto de Tm aplicado a la función excretora hepática, depende de un transporte activo, y de la velocidad del flujo biliar. Un tercer factor que produce reducción en el flujo biliar, es el cambio en la permeabilidad del árbol biliar. Es posible que los niveles de esteroides en el grupo de pacientes estudiadas determinen un bloqueo en los mecanismos de captación y excreción de la bromosulfaleína, ya que la normalización de la prueba se presenta concomitantemente con la supresión del tratamiento. De Lorimier, Gordan, Lowe y Carbone,²² estudiando los efectos de varios esteroides sobre la función hepática, únicamente encontraron anomalías en la excreción de la bromosulfaleína, la que relacionan con ciertas características en la estructura química de los compuestos ensayados.

Las propiedades para retener la bromosulfaleína de algunos 19 nor-esteroides, parecen depender de cuando menos dos alteraciones en su núcleo básico: a) es mayor la retención cuando la posición 3 está ocupada por un grupo cetónico, y es menor cuando está presente un grupo hidróxilo, y b) la modificación o ausencia de la cadena 17-alfa-alquilo corrige el grado de retención de la bromosulfaleína, disminuyéndola.

La tendencia hacia un aumento en la T.G.P. del suero en el grupo estudiado, obedece principalmente a alteraciones en la permeabilidad de la membrana del hepatocito. Este tipo de daño no se ha valorado adecuadamente; los estudios con microscopio electrónico han encontrado dilatación de los canalículos biliares y desaparición de las microvellosidades celulares en pacientes que recibieron esteroides 19-nor, en ausencia de manifestaciones clínicas de disfunción hepática.²³ Dichas alteraciones microscópicas pueden favorecer en un momento dado la liberación de T.G.P. por alteración en la membrana celular de la pared del capilar. Es posible que estas microlesiones sean precursoras de la ictericia observada en algunos casos que recibían 19-nor-esteroides (metil-testosterona).

Las alteraciones en la concentración plasmática de las proteínas, manifestada por una disminución de las albúminas, nos indica un abatimiento en su síntesis. Ya ha sido señalado anteriormente que la función hepática inicialmente alterada ante una agre-

sión, es la síntesis de la albúmina. Las proteínas plasmáticas que se encuentran afectadas durante el embarazo, o durante terapia esteroide (estrógenos), son las producidas exclusivamente por el hígado²⁴ y los cambios en su concentración puede reflejar una alteración en su síntesis, en su liberación, o bien en su transformación metabólica.

Dichas proteínas incluyen albúmina, ceruloplasmina, transferrina, fibrinógeno, haptoglobina y lipoproteínas. También ha sido atribuida la depresión selectiva en la concentración de las seroalbúminas a la hemodilución que acompaña al embarazo, que actuaría como causa primaria para disminuir también la concentración de las proteínas totales.

Entre los diferentes autores que han encontrado exámenes anormales en sus observaciones, la mayoría de ellos están de acuerdo en que la prueba más sensible para detectar el funcionamiento hepático anormal es la retención de la bromosulfaleína, hecho que en nuestro estudio también se ha comprobado; sin embargo, considerando la gran capacidad de reserva que posee el hígado, es factible que trabajar a niveles subclínicos como en este estudio, sea difícil la detección de anomalías aparentes. Ninguna de nuestras pacientes desarrolló sintomatología de disfunción hepática. Sin embargo, encontrar un abatimiento en la síntesis de la albúmina es de gran importancia, por lo mencionado anteriormente, y en el caso presente la peque-

ña desviación encontrada, nos puede manifestar un estado lesional, del que no se sabe si únicamente es funcional, o también anatómico, determinado por los progestágenos y estrógenos sintéticos, que interfieren con el metabolismo hepático normal, expresado por las alteraciones encontradas al hacer la valoración estadística de las pruebas de R.B., concentración sérica de T.G.P. y de proteínas y sus fracciones. Resulta particularmente significativo que las tres pruebas mencionadas, representan tres parámetros distintos en la valoración de actividad funcional hepática: 1) integridad hepatocelular; 2) evaluación del estado metabólico, y 3) evaluación de la función excretora.

REFERENCIAS

1. Rice-Wray, E.; Paniagua, M. y Rodríguez, I.: *Fertility control with oral medications*. Amer. J. Obst. Gynec. 75: 333, 1958.
2. Pérez Mora, R. A. y Shields, C. E.: *Jaundice associated with norethindrone acetate therapy*. New Engl. J. Med. 267: 1137, 1962.
3. Eislao, A.; Jarvinen, P. A. y Luukkainen, T.: *Hepatic impairment during the intake of contraceptive pills. Clinical trial with the post-menopausal women*. Brit. Med. J. 2: 426, 1964.
4. Palva, I. P. y Mustalá O. O.: *Oral contraceptives and hepatic injury*. Brit. Med. J. 2: 688, 1964.
5. Eislao, A.; Jarvinen, P. A. y Luukkainen, T.: *Liver function tests during the intake of contraceptive tablets in premenopausal women*. Brit. Med. J. 1: 1416, 1965.
6. Tyler, E. T.: *Eight years experience with oral contraception and an analysis of use of low dosage norethisterone*. Brit. Med. J. 2: 283, 1964.
7. Borglin, N. E.: *Oral contraceptives and liver damage*. Brit. Med. J. 1: 1289, 1965.
8. Larsson-Cohon, U.: *Oral contraception*

- and liver function tests. Brit. Med. J. 1: 1414, 1965.
9. Sepúlveda, B.: *Efectos indeseables de los esteroides anticonceptivos sobre el hígado*. GAC. MÉD. MÉX. 100: 823, 1970.
 10. Swaab, J. I.: *Oral contraceptives and long term progesterone treatment with and without estrogen*. Brit. Med. J. 2: 920, 1954.
 11. Rice-Wray, E.: *Oral contraceptives and liver damage*. Brit. Med. J. 2: 1011, 1964.
 12. Swaab, J. I.: *Oral contraceptives and liver damage*. Brit. Med. J. 2: 755, 1964.
 13. Bakke, J. L.: *Liver damage during the intake of contraceptive pills. Observation in post-menopausal women*. Brit. Med. J. 1: 631, 1965.
 14. Swyer, G. I. y Little, M. V.: *Absence of hepatic impairments in long term oral contraceptive users*. Brit. Med. J. 1: 1412, 1965.
 15. Cullberg, G.; Lundstrom, R. y Stendram, V.: *Jaudice during treatment with an oral contraceptive*. Lyndiol. Brit. Med. J. 1: 695, 1965.
 16. Sotaniemi, E.; Kreuz, K. E. y Sheininitt, M.: *Oral contraceptives and liver damage*. Brit. Med. J. 2: 1264, 1964.
 17. Fawcett, J. W. y Pedersen, D. L.: *Oral contraceptives and liver damage*. Brit. Med. J. 2: 755, 1964.
 18. Carlstrom, H. S.; Houghlund, S. y Reisenstein, P.: *Oral contraceptives and liver damage*. Brit. Med. J. 1: 993, 1965.
 19. Bainea, G. F.: *Jaudice in patients taking norethisterone tablets*. Lancet 1: 108, 1965.
 20. Kixon, W. J. y Massey, F. J.: *Introduction to Statistical Analysis*. New York, McGraw-Hill Book, Inc. 1957.
 21. Harkavy, M. y Javitt, N. B.: *Effect of ethynyl estradiol on hepatic excretory function of the rat*. En: *Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids*. New York, Plenum Press, 1969.
 22. De Lorimer, A. A.; Gordam, G. S.; Lowe, R. C. y Carbone, J. V.: *Methyl testosterone related steroids and liver function*. Arch. Int. Med. 116: 289, 1965.
 23. Schaffner, F.; Popper, H. y Pérez, V.: *Changes in bile canaliculi produced by norethandrolone; electron microscopic study of human and rat liver*. J. Lab. Clin. Med. 56: 623, 1960.
 24. Song, C. S.; Rifkind, A. B.; Gillette, P. N. y Kappas, A.: *Hormones and the liver*. Am. J. Obst. Gynec. 105: 813, 1969.

COMENTARIO OFICIAL

JOSÉ DE JESÚS VILLALOBOS¹

DE TODOS es conocido el hecho de que se presentan hepatitis de tipo colestático en aquellas enfermedades que son sensibles a los anovulatorios y que en dichos casos, además de prevalecer síntomas propios de la hepatitis, existe hiperbilirrubinemia acentuada, en ocasiones con cifras superiores a 10 mg, elevación de la fosfatasa alcalina, aumento de transaminasas, aumento importante de la

retención de la bromosulfaleína, aun cuando ésta no es cuantificable en forma precisa si hay ictericia acentuada. En estos casos existen alteraciones histopatológicas características tanto al microscopio de luz como al microscopio electrónico y en ocasiones necrosis de las células hepáticas.

Este cuadro es semejante al observado en la ictericia recurrente del embarazo, y es bien sabido que las mujeres que presentan dicha ictericia tienen propensión acentuada

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.