

- 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 VILLALOBOS<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

a desarrollar hepatitis de tipo colestático con la administración de drogas anovulatorias.

La hepatitis de este tipo se presenta en mujeres que tienen predisposición seguramente por alteraciones enzimáticas a nivel del parénquima hepático, a desarrollar este cuadro. Lo anterior recibe confirmación por la mayor frecuencia del mismo en Escandinavia, el norte de Alemania y Chile, lo que habla de un factor genético que provoca alteraciones enzimáticas.

Experimentalmente se ha demostrado también que determinados anovulatorios como el mestranol, administrados a nivel de forma prolongada, pueden producir daño hepático grave algunas veces, y en ocasiones dar lugar al desarrollo de hepatoma.

Por otro lado diversos autores con amplia experiencia en el campo de la hepatología recomiendan no administrar anovulatorios en mujeres que se encuentren dentro de los 6 meses de recuperación de cualquier tipo de hepatitis o que tienen cierto grado de insuficiencia hepática por otras causas o con alteración congénita en el metabolismo de la bilirrubina.

Los fenómenos anteriormente enunciados, aun cuando se presentan en un número pequeño de casos, obligan a llevar al cabo estudios cuidadosos para conocer y detectar tempranamente las alteraciones que pudieran presentarse con el empleo de estas sustancias.

El estudio que hoy se comenta reviste el interés de valorar algunas de las funciones hepáticas por medio de las pruebas que resultan hasta el momento más representativas de la función hepática, en mujeres sujetas a tratamiento por medio de esteroides con acción anovulatoria administrados por vía bucal. Por otra parte, la valoración estadística es correcta y adecuada.

El hecho de que en ninguna de las 313 pruebas de bilirrubina se hayan encontrado bilirrubina directa ni fosfatasa alcalina elevadas, indica que no se estudió ningún caso de hepatitis colestática, o de enfermas con sensibilidad a dichos anovulatorios.

En relación con la prueba de la bromosulfaleína, los autores encontraron anomalía en el 7.1%. Señalan también el hecho de que al suspender la administración de anovulatorios se normalizó dicha prueba. Esta prueba es una de las más sensibles, si no es que la más sensible, en cuanto a evaluación de la función hepática. La anomalía de dicha prueba demuestra alteraciones, ya sea a nivel de la excreción o de la conjugación, ya que son estas las funciones que mide. Algunos autores atribuyen a los derivados de la progesterona esta acción, mientras que otros la achacan a los estrógenos naturales y sintéticos.

De cualquier forma, cuando se detecta una alteración por medio de la bromosulfaleína, se deben llevar a cabo pruebas completas de la función hepática, así como biopsia de hígado por punción, para conocer el grado de alteración persistente y la susceptibilidad de la persona.

Si bien es cierto que durante el embarazo pueden apreciarse anomalías en los resultados de la bromosulfaleína, todo cambio en el flujo y la velocidad circulatoria y biliar hacen que se altere esta prueba, que es muy sensible. Alteraciones semejantes se han observado en pacientes con ascitis, con anastomosis portocavales o esplenorreñales, y por lo tanto no conviene llevar al cabo esta prueba en tales condiciones.

El hecho de que la composición química de la sustancia empleada haga que en unos casos la retención de la bromosulfaleína sea mayor, indica claramente que determinadas sustancias producen una alteración de mayor cuantía.

En relación con las determinaciones de la transaminasa glutamicopirúvica efectuadas en 317 casos, los autores encuentran 98.1% de normalidad con 1.9% de anomalía. Como se menciona en el trabajo, las alteraciones en la permeabilidad de la membrana del hepatocito son probablemente las causantes de la elevación de este enzima. Como señalan los autores, ésta se apreció solamente en grado mínimo lo que puede indicar

que si bien esta alteración se presentó en un número muy pequeño de casos, la elevación consistente de dicha enzima obliga a tener precauciones semejantes a las señaladas en relación con la prueba de la bromosulfaleína.

El hígado es el único órgano en donde se lleva a cabo la síntesis de las albúminas. En el trabajo que hoy se discute se señala que hubo disminución en las cifras de albúminas en 8% de los casos. Si la disminución fuera consistente y progresiva podría traer las consecuencias propias de la hipoalbuminemia; sin embargo, parece que dicha disminu-

ción no es acentuada. No obstante, se requiere vigilancia cuidadosa en estos casos y la determinación completa de pruebas de funcionamiento hepático con biopsia de hígado para conocer si hay alteraciones específicas.

Parece muy importante llevar a cabo una evaluación de la función hepática como la del presente trabajo en pacientes que reciben estas sustancias, ya que aun cuando sólo en un número relativamente corto de casos han demostrado un efecto nocivo sobre el hígado, potencialmente éste se puede desarrollar en cualquier caso.