

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

CAMBIOS PATOLOGICOS EN EL APARATO GENITAL, HIGADO Y MAMA, SECUNDARIOS A LA ADMINISTRACION DE COMPUESTOS ANTICONCEPTIVOS EN LA MUJER *

AMADOR GONZÁLEZ-ANGULO ‡

Se hace una revisión general de los cambios más importantes en el aparato genital femenino, en el hígado y en la mama de mujeres sujetas a diferentes tipos de medicación anticonceptiva. En el ovario, los cambios más importantes son la ausencia de cuerpo amarillo durante la administración de estrógenos y progestágenos y la presencia de esta estructura en mujeres bajo medicación continua a dosis bajas. En el útero hay hiperplasia glandular endocervical atípica, con hipersecreción cervical en los tres tipos de medicación. Los cambios en el endometrio consisten en disociación glandular y del estroma, con reacción pseudodecidual. Se describen atipias celulares en los fibroleiomiomas de mujeres que toman anticonceptivos. En la mama aparece hiperplasia acinar, en todo semejante a una mama lactante. En el hígado se señalan cambios de colestasis intrahepática, sobre todo en pacientes con

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria celebrada el 27 de septiembre de 1972.

‡ Académico numerario. División de Patología, Departamento de Investigación Científica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

antecedentes de lesión hepática y se resumen los cambios observados en las mitocondrias y en el retículo endoplásmico en mujeres sin antecedentes de padecimiento hepático y con pruebas funcionales del hígado normales.

A partir de los estudios experimentales de Pincus y colaboradores, hace 16 años, que dieron principio a la era del control de la fertilidad en la mujer con esteroides de síntesis,¹ se han estudiado los efectos que producen estos fármacos en diferentes sistemas del organismo. Los mecanismos de acción de estas sustancias en la mayoría de los sistemas aún no están totalmente dilucidados, pero en el último decenio se han realizado numerosos estudios clínicos a nivel mundial, encaminados a averiguar la eficacia clínica y los efectos colaterales de las preparaciones anticonceptivas. Se estima que más de 20 millones de mujeres en el mundo y más de ocho y medio millones solamente en los Estados Unidos de América, emplean preparaciones hormonales con propósitos anticonceptivos.² Estas cifras representan de 15 a 25 por ciento de las mujeres en la edad reproductiva.³ Por otro lado, se ha estimado que aproximadamente 20 por ciento de todos los ingresos a hospitales de los Estados Unidos de América son debidos a efectos adversos de un gran número de drogas.⁴ Los efectos colaterales de los anticonceptivos hormonales pueden contribuir a aumentar esta cifra si el médico no está familiarizado con tales complicaciones. En este trabajo se revisan los cambios más importantes que ocurren en el aparato genital, el hígado y la mama ya que algunos de ellos en ocasiones pueden simular lesiones malignas. El autor se hace cargo del riesgo y la dificultad de resumir y establecer conclusiones del estado actual

del conocimiento en un tema, aún bajo escrutinio e investigación. No es la intención de ser exhaustivo en la revisión de cada tema sino más bien tratar de determinar los conceptos actuales que se aceptan y señalar las áreas de controversia que merecen estudios y discusiones posteriores.

Ovario y trompas

El principal efecto de los anticonceptivos bucales en el ovario se debe a la inhibición de la secreción de gonadotrofinas al nivel del sistema hipotálamo-hipófisis con ausencia de ovulación.⁵ A pesar de la dificultad en la observación de ovarios completos, en el humano se considera que el efecto de los esteroides anticonceptivos en este órgano es una disminución de la sensibilidad al estímulo gonadotrófico,⁶ hay además una interferencia con la capacidad metabólica para la utilización de hormona luteinizante (HL) y alteraciones en los mecanismos de síntesis de esteroides.^{7, 8} Uno de los principales problemas para constatar la validez de las observaciones morfológicas y funcionales en estos casos es la ausencia de datos sobre el estado de los ovarios antes del tratamiento hormonal; a esto se debe la gran variación en los resultados obtenidos en diferentes series y en diferentes pacientes del mismo estudio.⁹ Después de los primeros ciclos de tratamiento con estrógenos y progestágenos, en la mayoría de los casos no se forma cuerpo lúteo.¹⁰ Los ovarios son de tamaño normal, su aspecto externo es el habitual con folícu-

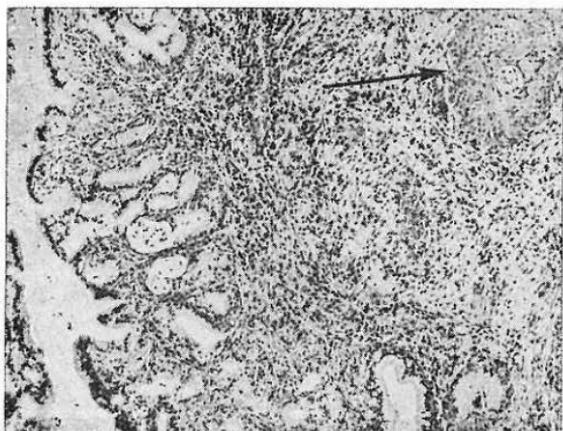
los maduros ocasionales;⁹ sin embargo, en casos de tratamiento a base de progestágenos a dosis bajas sí existen cuerpos lúteos; el resto de las alteraciones son mínimas. La administración simultánea de gonadotrofinas induce de nuevo la ovulación y la formación de cuerpo lúteo. Los estudios con microscopio electrónico de cuerpos lúteos obtenidos de mujeres con tratamiento a base de un progestágeno a dosis bajas no revelan alteraciones importantes.¹⁰ Después de un tiempo prolongado con tratamiento combinado o secuencial, los ovarios están disminuidos de tamaño, no hay cuerpos lúteos y se observa fibrosis y condensación del estroma.¹⁰ En cuanto al número de folículos primordiales, no hay una diferencia aparente entre las mujeres tratadas y las no tratadas.^{11, 12} No se han observado cambios en la estructura del folículo con los métodos habituales de estudio; tampoco existen descripciones sobre el efecto de las hormonas anticonceptivas en las células germinales. Se ha comunicado monosomía (XO) y triploidia en abortos de pacientes que previamente habían empleado anticonceptivos, pero no se ha establecido una relación causa-efecto.¹³ Tampoco hay evidencia de tipo estadístico de la frecuencia de aparición de anomalías congénitas ni sobre la frecuencia de aparición de abortos. Algunos autores han descrito gran número de folículos atrésicos; sin embargo, otros tantos lo han negado, por lo que este renglón merece mayor estudio. Algunos autores han observado además, condensación e hiperplasia del estroma cortical y engrosamiento de la albugínea, mientras que otros consideran estos cambios como fenómenos regresivos o artificios de apreciación debido a la ausencia relativa de folículos

maduros.¹⁴ La mayoría de las pacientes vuelven a ovular un mes después de haber suspendido el tratamiento.¹⁵

En las trompas de Falopio no se han descrito cambios importantes durante la terapéutica hormonal. Estudios con microscopio electrónico, realizados en diez mujeres con dosis bajas de un progestágeno, sólo revelaron fagocitosis de algunas células ciliadas.¹⁶ Otros estudios con microscopio electrónico señalan que en un porcentaje bajo de los casos con medicación combinada hay hiperplasia de células epiteliales, secretoras y basales indiferentes. Con frecuencia, en estos estudios se observaron células grandes pleomórficas haciendo prominencia hacia la luz, en todo semejantes a las células de Arias-Stella que aparecen durante el embarazo.¹⁷ Los experimentos realizados *in vitro* con trompas de Falopio humanos han demostrado que los progestágenos disminuyen la intensidad y la frecuencia de los movimientos peristálticos del músculo tubario.¹⁸

Utero

El cuello uterino es un órgano blanco a la acción de estrógenos y progesterona endógena y como tal responde con especial predilección a la acción de esteroides sintéticos.¹⁹ Los principales efectos de estas drogas ocurren en el endo y exocervix y existen además modificaciones en la cantidad y en las propiedades fisicoquímicas del moco cervical.²⁰ Dito y Batsakis en 1961 publicaron la primera descripción de hiperplasia glandular con hipersecreción del cervix en mujeres tratadas con medicación combinada (Enovid®) por más de tres meses.²¹ Sañartu,²² Ryan y colaboradores¹¹ en 1964 y Maqueo y su grupo en 1966²⁰ señalan estos mismos



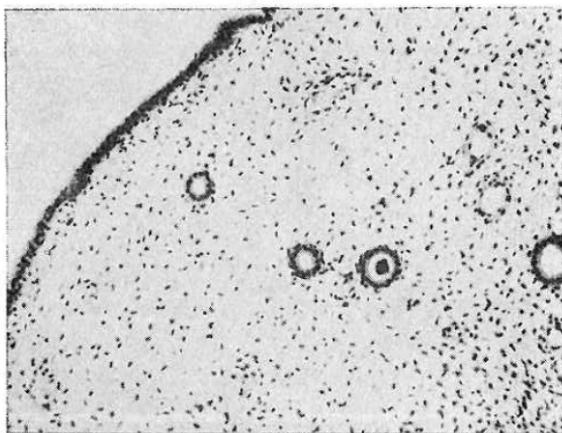
1 Biopsia de endocérvix de una paciente tratada con medicación anticonceptiva a base de estrógenos y progestágenos por más de un año. Se aprecia hiperplasia microglandular, una área de metaplasia epidermoide (flecha) e inflamación crónica intensa. H y E. X 100.

cambios en grupos de pacientes con varias combinaciones de esteroides administradas por más de seis ciclos. Los autores describen además inflamación, hiperplasia de células de reserva, metaplasia epidermoide y cambios de tipo progestacional. En 1967 Taylor, Irey y Norris describieron lo que ahora se considera como hiperplasia polipoide atípica glandular del endocérvix y llamaron la atención a los cambios histológicos y citológicos de estas lesiones como susceptibles de ser interpretadas como carcinoma (figura 1). La lesión consiste principalmente en una hiperplasia exofítica polipoide del epitelio endocervical con formación microglandular. Hay pleomorfismo celular con atipias nucleares y citoplásmicas, inflamación aguda y crónica intensa pero con muy escasas mitosis. Las glándulas habitualmente están dilatadas y muestran hipersecreción. A menudo se observa metaplasia epidermoide del componente glandular (fig. 1). El estroma se ve edematoso, muy bien vascularizado y ocasionalmente se observa reacción pseudodeci-

dual.²³ La microscopia electrónica revela gran desarrollo de organillos citoplásmicos, grandes depósitos de glucógeno y la formación de canalículos intracitoplásmicos como posible origen de la formación microglandular.²⁴ El proceso es reversible y no existe en la actualidad ninguna evidencia de malignización en estas lesiones, a pesar de que algunas de ellas se han diagnosticado como adenocarcinoma del cuello uterino. Es evidente que se necesita mucho más de diez años para valorar los cambios del epitelio cervical, sobre todo si se toma en cuenta la prolongada historia natural de las lesiones malignas del cuello uterino. Los estudios realizados con microscopio electrónico en biopsias de cérvix sin lesiones aparentes, en mujeres tratadas con un progestágeno, no revelan anormalidades en las células productoras de moco ni tampoco en la actividad de la fosfatasa ácida.²⁶

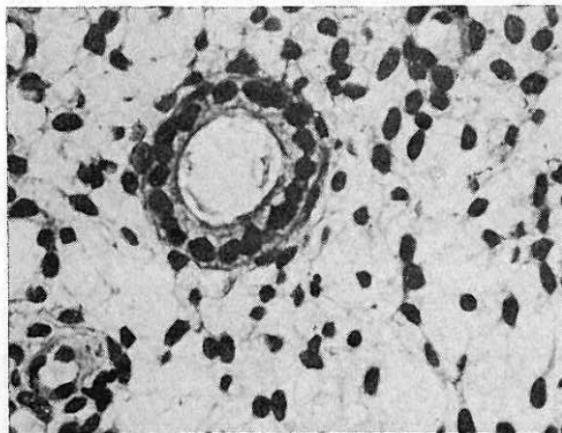
En el endometrio los cambios varían dependiendo de la dosis y proporción administrada de los dos esteroides. El endometrio puede responder de diferente

2 Endometrio de una mujer tratada con esteroides en forma combinada durante varios meses. La biopsia fue tomada al final del ciclo. Se observa disociación glandular del estroma. Las glándulas son pequeñas, tubulares, constituidas por una sola capa de células. El estroma es laxo y edematoso. H y E. X 200.

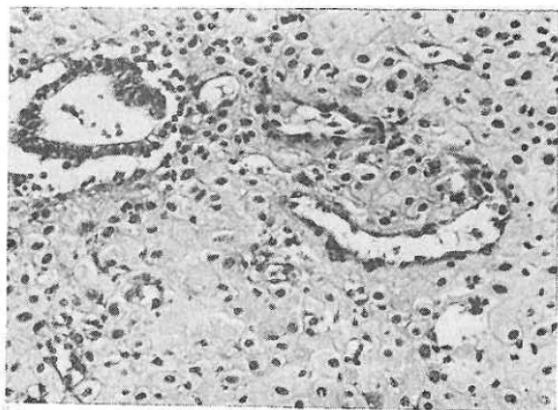


manera al mismo tratamiento en diferentes ciclos menstruales. Al existir un bloqueo de la secreción de gonadotropinas hipofisarias a través de un efecto sobre el hipotálamo, cesa la ovulación y disminuye la secreción de estrógenos ováricos y de progesterona del cuerpo lúteo. El endometrio permanece entonces bajo la influencia de esteroides administrados en forma exógena. El efecto de los com-

puestos se manifiesta por ausencia de estímulo estrogénico de las glándulas y del estroma endometrial. El endometrio es delgado, hay cambios secretores prematuros e incipientes, disminución de la maduración secretora y atrofia glandular (fig. 2), el material secretor es escaso y se inspisa alrededor del borde apical de las células o en su luz (fig. 3). Las arteriolas espirales muestran desarrollo



3 Mayor aumento de la figura número 2, en donde se aprecia en detalle el aspecto hipotrófico de la glándulas, la escasa secreción a lo largo del borde apical de las células, y el edema del estroma. H y E. X 500.



4 Biopsia de endometrio de una mujer que recibió anticonceptivos por mucho tiempo. Se observa una intensa reacción predecidual en el estroma que rodea las glándulas. Estas últimas son tubulares simples con epitelio cuboidal bajo, y sin secreción en su luz. H y E. X 350.

muy escaso y las vénulas y los capilares están congestionados; la intensidad de estos cambios varía dependiendo de la concentración de cada esteroide y del tipo de progestágeno administrado.²⁵ El estroma al principio es laxo y edematoso y posteriormente se inicia una reacción predecidual o pseudodecidual. El estroma difiere en su respuesta de acuerdo con el compuesto administrado. Los derivados de la 19-nor-testosterona producen cambios deciduales más intensos (fig. 4) que los derivados de la 17-alfa-acetoxiprogesterona, aunque la medicación continua puede también producir cambios deciduales. Se ha descrito también lo que se ha llamado una *reacción sarcomatoide* del estroma endometrial alrededor de las glándulas, las cuales aparecen generalmente atroficas. Es interesante señalar este dato histológico ante la posibilidad de una confusión con un sarcoma del estroma endometrial.^{27, 28} Sin embargo, estos cambios son totalmente reversibles una vez que la medicación se discontinúa. Los estudios con microscopio electrónico han confirmado las interpretacio-

nes realizadas con el microscopio de luz convencional,²⁹⁻³¹ pero permiten el registro de cambios más tempranos y más en detalle que facilitan las correlaciones funcionales y estructurales. Durante la medicación combinada, las células epiteliales glandulares muestran al principio una disposición focal de glucógeno, pero pronto éste se muestra en posición apical y en porciones citoplásmicas desprendidas a manera de secreción apocrina. El retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, y las mitocondrias están poco desarrollados y hay aumento en la cantidad de lisosomas en la región apical. Las células del estroma sólo muestran aumento ligero de tamaño con aumento de ribosomas y de retículo endoplásmico. Las mitocondrias gigantes y el sistema intranuclear de Clyman que se observa característicamente en un ciclo normal en la fase secretora, no se observan en estos endometrios. Con la terapéutica secuencial, las células epiteliales al principio muestran aumento de tamaño y de desarrollo de la mayoría de los organelos citoplásmicos. Hay abundantes microvellosidades y una

5 Micrografía electrónica de una biopsia de endometrio tomada de una mujer, a quien se le administró megestrol en microdosis durante varios ciclos. La biopsia fue tomada durante los últimos días de la segunda parte del ciclo menstrual. Se observa retardo de los fenómenos de secreción. El glucógeno aparece en la parte superior de las células (flechas) y no hay evidencia de secreción en su luz. Philips EM-300. Citrato de plomo y acetato de uranilo. X 7 000.

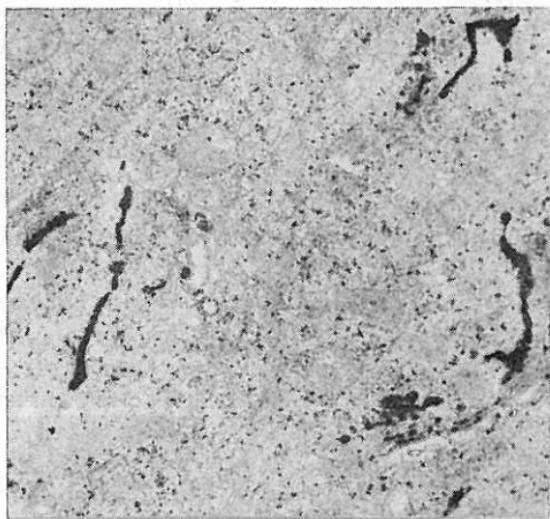


gran actividad celular. Este cuadro de la parte estrogénica del ciclo se modifica con la acumulación citoplásmica de glucógeno, disminución de las microvellosidades apicales y formación de prolongaciones apócrinas. Hay además una disminución en el tamaño y en la cantidad de la mayoría de los organillos citoplásmicos cuando se administra el complemento estrógeno-progestágeno. Los efectos de dosis continuas de un progestágeno sobre el endometrio son mínimos y solamente revelan retraso en la aparición de los cambios tempranos de secreción, con acumulación de glucógeno y ausencia de fenómenos secretores (fig. 5). El estroma es edematoso, con células pre- o pseudociduales que contienen glucógeno y organillos citoplásmicos bien desarrollados. En muchos casos, se observan secuestros de fibras colágenas en el citoplasma de estas

células. Estudios citoquímicos de alta resolución con un tipo de estos progestágenos (acetato de megestrol) han revelado una disminución de la actividad de la fosfatasa ácida en lisosomas y en el aparato de Golgi en células epiteliales²⁶ (fig. 6).

Miometrio

En el miometrio, la mayoría de las publicaciones se refieren a casos aislados; sin embargo, en la revisión de Fechner de 1970¹⁴ se señala que los efectos más significativos sobre el miometrio son los cambios observados en los leiomiomas. Aunque no se ha demostrado un aumento en la frecuencia de estos tumores benignos en pacientes con medicación hormonal, existen casos de leiomiomas que sufren cambios de varios tipos, el más común de los cuales es el crecimiento de



6 Micrografía electrónica del citoplasma de una célula glandular del endometrio en una mujer tratada con microdosis de megesterol. Se llevó a cabo una reacción citoquímica para la demostración de fosfatasa ácida; ésta aparece como un precipitado negro en el aparato de Golgi y en algunas vesículas de este organillo. La actividad de esta enzima está disminuida en comparación con un endometrio normal. Philips EM-300. X 35 000.

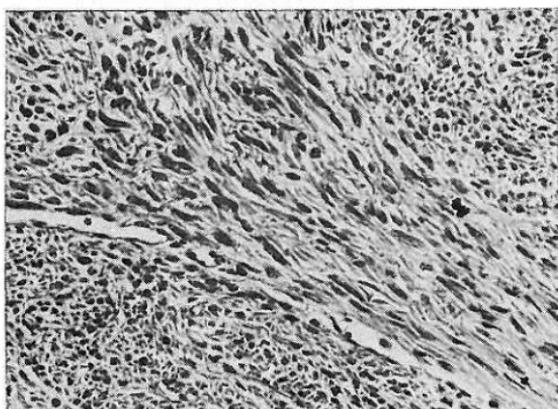
las masas tumorales, frecuentemente dentro de un tiempo muy corto después de la iniciación de la medicación. Se considera que el aumento en tamaño es secundario a congestión vascular y edema intersticial, así como a hipertrofia del músculo liso. El cambio más dramático se debe fundamentalmente a hemorragia aguda dentro del tumor, que se asocia a necrosis.^{27, 32} Estas alteraciones se han observado en pacientes con terapéutica combinada y con terapéutica continua a dosis bajas, fundamentalmente durante los primeros dos meses de tratamiento. Una vez que el fármaco se discontinúa, el tamaño del tumor disminuye y se hace aún más pequeño que antes del tratamiento.³³ Desde el punto de vista histológico existe aumento en la celularidad y atípicas que han hecho que se llame a estos tumores leiomiomas atípicos³⁴ (figura 7). Estos cambios consisten en focos aislados de células con núcleos grandes,

hipercromáticos, lobulados y con vesiculación. La actividad de mitosis y cambios degenerativos son mínimos. La importancia de estos cambios se hace evidente por la posibilidad de interpretar a estas lesiones como tumores malignos, ya que la morbilidad asociada al tratamiento del leiomioma es alta.

Mama

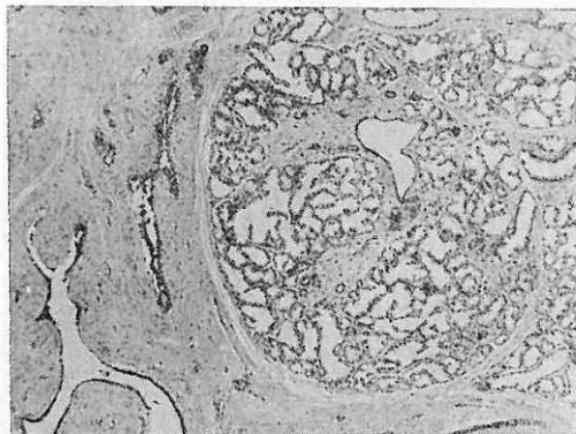
Es un hecho bien conocido que existen cambios mamarios durante la terapéutica anticonceptiva;¹ las pacientes notan sensación de plenitud en las mamas, aumento de tamaño y nódulos en las mismas. Hay hiperpigmentación de las areolas y del pezón.¹ Es decir, los cambios son en todo similares a los que se ven durante los estadios iniciales del embarazo o aquellos que se ven asociados a una terapéutica de tipo estrogénico o con progesterona sin fines anticonceptivos.³⁵ Cuando se utiliza el medicamento secuencial, los síntomas

7 Fibroleiomioma obtenido de una paciente que había sido tratada con anticonceptivos orales. Se observan células con núcleos atípicos hiper cromáticos. El resto del tumor mostraba las características encontradas en leiomiomas de mujeres sin anticonceptivos. H y E. X 250. (Fotografía tomada con permiso del doctor Guillermo Rubio Linares.)

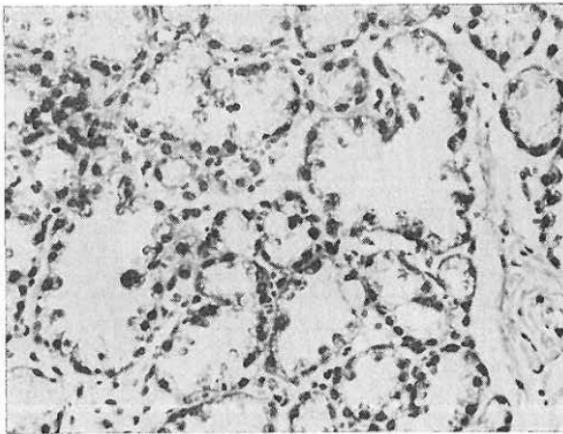


son de menor magnitud pero parecen persistir por tiempos más largos. Estos efectos son mucho más notables con productos que contienen cantidades grandes de estrógenos, especialmente cuando el tratamiento se empieza inmediatamente después de que la mujer ha dado a luz.^{36, 37} Los cambios histológicos observados son principalmente, desarrollo lobular con formación acinar y vacuolas citoplásmicas secretoras que semejan el

cuadro histológico de una mama lactante¹⁴ (figs. 8 y 9). Recientemente Taylor ha visto que el cuadro histológico de las mamas normales en mujeres bajo este tipo de medicación varía de mujer a mujer y de una parte de la mama a la otra. Parece ser que los estrógenos, cuando menos durante el embarazo normal y tal vez durante la terapéutica hormonal anticonceptiva, son la causa de la hipertrofia y crecimiento de las mamas.^{14, 35} La mamografía



8 Hiperplasia acinar de glándulas mamarias en una mujer bajo tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos con fines anticonceptivos. La mujer nunca ha estado embarazada. H y E. X 100.



9 Mayor aumento de la hiperplasia acinar de la mama del caso ilustrado en la figura 8. Se observan células vacuoladas, espumosas, del tipo que se observan en una mama lactante. H y E. X 350.

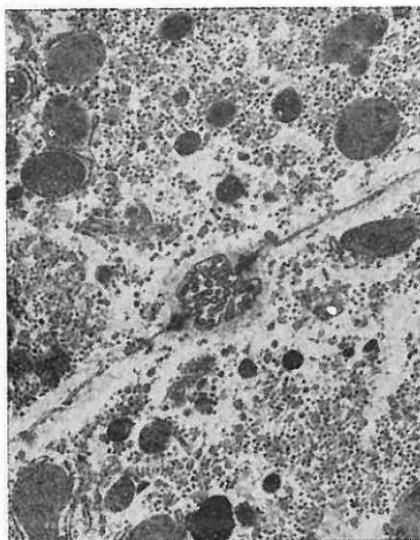
grafía no revela anomalías en las mamas.³⁸ Sin embargo, estudios termográficos han demostrado que hay un aumento en la temperatura en la mama en mujeres que toman estrógenos o medicamentos anticonceptivos. Esto al parecer está en relación con fenómenos vasculares fisiológicos, secundarios a la administración del componente estrogénico.³⁵ Los cambios histológicos que se observan en las mamas con lesiones previas bajo la influencia de anticonceptivos del tipo estrógeno-progestágeno son por ejemplo, los de un cuadro más florido de una adenosis esclerosante, presente sobre todo después de la administración de estrógenos. La ginecomastia puede ser resultado de la estimulación hormonal en hombres que reciben estrógenos para tratamiento de carcinoma de la próstata, por arteriosclerosis o de enfermedades cardiovasculares.³⁹ Hay además aumento de las mamas en individuos que trabajan con estilbestrol así como en hombres con tumores productores de estrógenos.³⁵ Parece ser que las hormonas exógenas o endógenas

afectan el tejido mamario causando crecimiento y cambios funcionales de secreción. Curtis⁴⁰ comunica ginecomastia en un niño de características normales, que había sido amamantado mientras su madre estaba tomando anticonceptivos. Este fenómeno fue interpretado como resultado de un producto metabólico activo transmitido a través de la leche. Estudios experimentales no parecen sostener este punto de vista, aun cuando se han recuperado de la leche de mujeres lactantes metabolitos radiactivos del noretinodrel.⁴¹ Los estudios de Wong y Wood indican una mayor frecuencia de ictericia idiopática en niños nacidos de madres tratadas con anticonceptivos antes del embarazo.⁴² Se puede decir que a la luz de los conocimientos actuales, el paso de esteroides al niño a través de la leche es un fenómeno no muy bien documentado que merece estudios posteriores. Se describe también formación de conductos en forma compleja en fibroadenomas de la mama, pero sin evidencia de atipias citológicas después de la administración de estrógenos,⁴³

pero no se han demostrado estos cambios con medicación anticonceptiva.⁴⁴ Fechner llevó a cabo un análisis comparativo en 54 mujeres bajo tratamiento anticonceptivo y en 54 mujeres que nunca habían recibido terapéutica hormonal y no encontró diferencias. Solamente se encontró hiperplasia acinar benigna de la mama en cuatro mujeres. El mismo autor tampoco demostró diferencias histológicas entre fibroadenomas en mujeres tratadas con anticonceptivos y en estos mismos tumores de mujeres que no fueron tratadas con este tipo de medicamentos, ni tampoco hubo diferencias entre mamas de 25 pacientes con enfermedad fibroquística bajo la medicación hormonal y en aquellas en donde no se había administrado este tipo de tratamiento.⁴⁵ En cuanto al riesgo potencial de que los anticonceptivos orales puedan producir cáncer en la mama es de señalar que no hay evidencia de que causen cambios malignos.⁴⁶

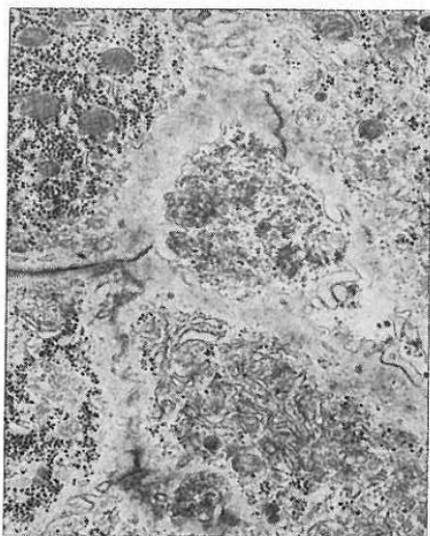
Hígado

A partir de la introducción en el mercado de los compuestos hormonales anticonceptivos de administración bucal, han aparecido numerosas publicaciones en la literatura, que señalan que estos esteroides en ocasiones producen alteraciones de la función hepática.⁴⁷⁻⁴⁹ Se ha calculado que una de cada 10 000 mujeres con este tratamiento muestra ictericia y prurito y revela pruebas de funcionamiento hepático alteradas, principalmente cuando se administran estrógenos solos o en combinación con progestágenos.⁵⁰⁻⁵² Las pruebas funcionales hepáticas habitualmente alteradas son las bilirrubinas, las cuales se encuentran elevadas; hay retención de bromosulfaleína y a menudo aumento de la fosfatasa alcalina y de las transamina-



10 Micrografía electrónica de un canalículo biliar normal en una biopsia de hígado. Philips EM-300. Citrato de plomo y acetato de uranio. X 25 000.

sas del suero.^{49, 53} Morfológicamente, los cambios que se han observado en las biopsias de hígado de estas pacientes, examinadas a través del microscopio óptico, corresponden fundamentalmente a colestasis intrahepática, la cual se manifiesta por trombos de bilis en el interior de los conductillos biliares. Se ha descrito también infiltración inflamatoria en los espacios porta, con aumento del número de leucocitos polimorfonucleares, necrosis de células hepáticas, cuerpos de Councilman y aun dilatación de los conductillos biliares de los espacios porta. Mediante el microscopio electrónico se ha observado dilatación de los canalículos biliares con aplanamiento, ensanchamiento y en ocasiones desaparición de las microvellosidades.⁵⁴ En las figuras 10 y 11 aparece

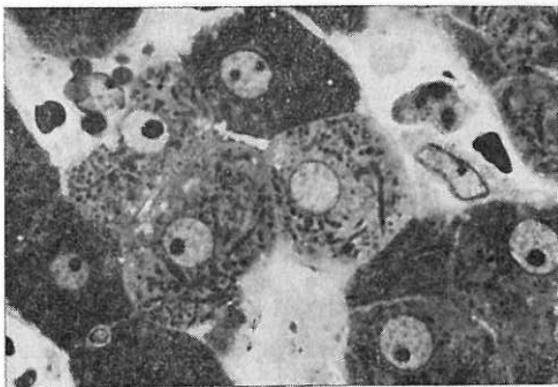


11 Micrografía electrónica de un canalículo biliar en una biopsia hepática tomada de una mujer de 29 años bajo tratamiento anticonceptivo combinado. Se observa bilis en el interior del canalículo dilatado. La paciente estaba ictericia durante la toma de la biopsia. La ictericia cedió cuando se sustituyó el tratamiento previo por un progestágeno administrado en microdosis. Philips EM-300. Citrato de plomo y acetato de uranilo. X 20 000.

la imagen al microscopio electrónico de un canalículo biliar normal y de un canalículo dilatado con bilis inspisada en un caso de ictericia colestática. Se han comunicado también deformidades mitocondriales e inclusiones de tipo cristaloides, así como figuras de mielina en el interior de su matriz.⁵⁵ Se ha postulado que los esteroides con alquilación del carbono 17 interfieren con el funcionamiento normal del aparato secretor de bilis y son los responsables del cuadro de colestasis. Se ha demostrado también que existe aumento en la ornitil-carbamil-transferasa sérica, debido en parte a retención secundaria a alteraciones en la permeabilidad de las

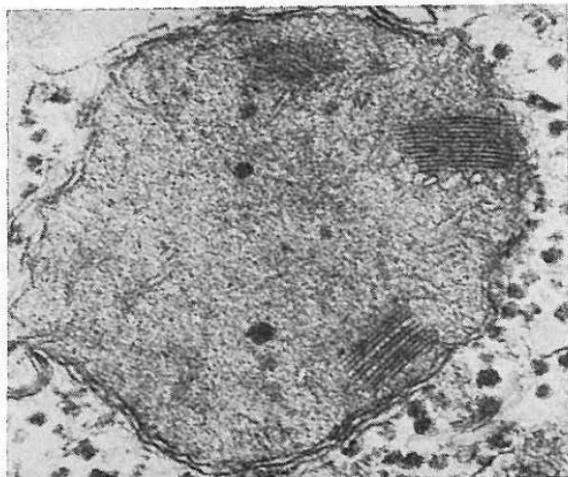
membranas, lo cual se traduciría en cambios mitocondriales y también debido en parte a un aumento de la síntesis de esta enzima en el hígado. Los autores señalan que el análisis de esta enzima sérica parece ser de valor pronóstico con respecto al daño hepático en mujeres que toman medicación anticonceptiva.⁵⁶ En un estudio reciente sobre la ultraestructura de la celdilla hepática en 14 mujeres bajo terapéutica anticonceptiva secuencial combinada y continua y en las que no se encontraron alteraciones clínicas o pruebas funcionales hepáticas anormales, los cambios encontrados se caracterizaron por vesiculación y dilatación del retículo endoplásmico en las mujeres tratadas con los diferentes compuestos anticonceptivos. Se observó aumento del tamaño de las mitocondrias en 5 y 10 por ciento de la población de mitocondrias hepáticas examinadas en las mujeres tratadas con un progestágeno a dosis bajas. Estos mismos cambios se observaron en 20 a 40 por ciento de las mujeres con terapéutica combinada y secuencial (fig. 12). Además se observó gigantismo mitocondrial e inclusiones formadas por láminas paralelas en la matriz mitocondrial (fig. 13). Hubo además deformidades que se observaron al nivel del microscopio óptico y en un caso de este último grupo las modificaciones mitocondriales se encontraron en más de 60 por ciento de las células. En este último grupo hubo además dilatación acentuada del retículo endoplásmico e infiltración grasa.⁵⁷ En otro estudio, realizado también con ayuda del microscopio electrónico se observaron alteraciones similares, pero en menor cuantía en biopsias de hígado de mujeres durante el primer trimestre del embarazo; estos mismos cambios se observaron también en el hí-

12 Biopsia de hígado de una mujer que recibió tratamiento anticonceptivo administrado en forma secuencial. Las células hepáticas muestran numerosas estructuras oscuras, alargadas y algunas redondas que posteriormente fueron identificadas como mitocondrias con el microscopio electrónico. Tinción de Paragón. X 1 000
Fotografía publicada con permiso de los editores de Acta Endocrinológica. (Referencia 57.)



gado de mujeres con tumores trofoblásticos⁵⁸ y en un grupo de mujeres postmenopáusicas que habían recibido dosis altas de estrógenos como tratamiento paliativo por carcinoma avanzado de la mama.⁶⁰ Estos cambios tal vez representen una respuesta de la celdilla hepática a la presencia de hormonas esteroides como una exageración de una actividad fisiológica normal. Otra complicación que afecta el

hígado es el síndrome de Budd-Chiari, que ha sido comunicado en mujeres que toman anticonceptivos.⁶⁰ La aparición de esta complicación tal vez esté relacionada con alteraciones vasculares de la coagulación que no se discuten en este artículo. Un hecho muy conocido es que los cambios en el hígado, asociados a terapéutica hormonal anticonceptiva, ocurren en pacientes con antecedentes de enfermedad



13 Mayor aumento de una mitocondria, que muestra líneas osmiofílicas paralelas dentro de su matriz en una mujer tratada con dosis bajas de un progestágeno. Philips EM-200. Acetato de uranilo y citrato de plomo. X 75 000

hepática. En estos pacientes los anticonceptivos hormonales deben darse con un cuidado extremo o tal vez sea mejor utilizar un nuevo método de terapéutica anticonceptiva.

El doctor Amador González Angulo recibió su título de médico cirujano en 1958. Realizó sus estudios de residencia de 1957 a 1959 en la Unidad de Patología de la Facultad de Medicina y de 1959 a 1961 en el extranjero. Fue posteriormente becario en patología experimental en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington. Fue instructor de patología del Colegio de Medicina de la Universidad de Baylor de 1961 a 1963. Desde 1968 es profesor adjunto en funciones de titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ejerce desde 1967 el cargo de jefe de la Sección de Microscopía Electrónica del Departamento de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ha publicado un gran número de trabajos en la literatura extranjera y nacional. La Academia Nacional de Medicina lo recibió en su Departamento de Biología Médica, el 27 de septiembre de 1972.

REFERENCIAS

- Pincus, G.; en: Greep, R. O. (Ed.). *Human fertility and population problems*. Cambridge, Schenkman Publ. Co., 1963, p. 188.
- Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology, Food and Drug Administration: *Second report on the oral contraceptives*. Washington, U. S. Government Printing Office, 1969.
- Meeker, C. I.: *Use of drugs and intrauterine devices for birth control*. New Engl. J. Med. 280:1058, 1969.
- Martin, E. W.: *Pitfalls of medication*. En: *Hazards of medication*. Filadelfia, J. B. Lippincott, Co. 1971.
- Diczfalusy, E. en: Diczfalusy, E. (Ed.). *Contraceptive steroids and their mechanism of action*. Nobel Symposium No. 15, Estocolmo, Almqvist and Wiksell Forlag A. B., 1971, p. 17.
- Gual, C.: *Ovarian response to gonadotrophins in patients under antioviulatory therapy*. En: *Proceedings at the 8th IPPF Conference*. Santiago, 1967.
- Llerena, L. A.; Guevara, A.; Lobotsky, J.; Lloyd, C. W.; Weisz, J.; Pupkin, M.; Zañartu, J., y Puga, J.: *Concentration of luteinizing and follicle stimulating hormones in peripheral and ovarian venous plasma*. J. Clin. Endocr. 29:1083, 1969.
- Larsson-Cohn, U.; Johansson, E. D. B., y Gemzell, C.: *Effect of continuous daily administration of 0.3 mg. of norethindrone on the plasma levels of progesterone and on the urinary excretion of pregnenediol and total oestrogens*. Acta Endocrinol. 64:38, 1970.
- Pujol-Amat, P.; Urgell-Roca, J.; Esteban-Alitriba, J.; Márquez-Ramírez, M., y Hernández-Soler, J.: *Studies of ovarian biopsies from women cyclically treated with the combination ethynodiol diacetate-mestranol alone and together with human menopausal gonadotrophin (Pergonal)*. Gynaecologia 167:237, 1969.
- Starup, J.: *Gestagen and oestrogen treatment on the development of ovarian follicles*. Gynec. Scand. 46, Supl. 9:1523, 1967.
- Ryan, G. M.; Craig, J., y Reid, D. E.: *Histology of the uterus and ovaries after long term cyclic norethynodrel therapy*. Amer. J. Obstet. Gynec. 90:715, 1964.
- Kistner, R. W.: *The use of newer progestins in the treatment of endometriosis*. Amer. J. Obstet. Gynec. 75:264, 1958.
- Carr, D. H.: *Chromosomes after oral contraception*. Lancet 2:830, 1967.
- Fechner, R. E.: *The surgical pathology of the reproductive system and breast during oral contraceptive therapy*. En: Sommers, S. C. (Ed.). *Pathology Annual 1971*. Nueva York, Appleton Century Crofts, 1971, p. 299.
- Marcus, S. L. en: Hoffman, F. (Ed.). *Advances in contraception*, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968, p. 83.
- González-Angulo, A.; Márquez-Monter, H.; Gutiérrez-Najer, A.; Aznar, R.; Giner, J.; López-Llera, M., y Martínez-Manautou, J.: *Electron microscopic studies of endocervical endometrium, Fallopian tubes and ovaries of women under contraceptive therapy with chlormadinone*. 3er. Cong. Internacional de Endocrinología, México, Int. Congress series No. 157. Amsterdam, Excerpta Medica Fund. 1968, p. 39.
- Salazar, H., y Amortegui, A. J.: (Datos no publicados.)
- Jakobovits, A.; Geese, A.; Piukovich, I.; Szontagh, F., y Karady, I.: *Effect of 19-norsteroids on the motility of human Fallopian tubes*. Int. J. Fertil. 15:36, 1970.
- Kellet, W. W. III; Hester, L. L., Jr.; Spicer, S. S., y Williamson, H. O.: *Effects of a sequential oral contraceptive on endocervical carbohydrate histochemistry*. Obstet. Gynec. 34:536, 1969.
- Maqueo, M.; Rice-Wray, E.; Calderón, J. J., y Goldzieher, J. W.: *Ovarian morphology after prolonged use of steroid contraceptive agents*. Contraception 5:177, 1972.
- Dito, W. R., y Batsakis, J. G.: *Norethynodrel-treated endometriosis: A morphologic and histochemical study*. Obstet. Gynec. 18:1, 1961.
- Zañartu, J.: *Effect of synthetic oral gestagens on cervical mucus and sperm penetration*. Int. J. Fertil 9:225, 1964.

23. Taylor, H. B.; Irey, N. S., y Norris, H. J.: *Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives*. JAMA 202, 1967.
24. Friedrich, E. R.: *The pill effects on the endocervix*. Comunicación personal.
25. Charles, D.: *Letrogenic endometrial patterns*. J. Clin. Path. 17:205, 1964.
26. Vázquez, E.; Feria Velasco, A.; González Angulo, A.; Flores Mercado, F., y Sereno Coló, A.: *Estudio clínico, ultraestructural y citocómico del endometrio en mujeres tratadas con microdosis continuas de Megestrol como anticonceptivo*. IX Reunión Anual de la Asoc. Para el Estudio de la Fertilidad Humana, México, 1972.
27. Dockerty, M. B.; Smith, R. A., y Symmonds, R. E.: *Pseudomalignant endometrial changes induced by administration of new synthetic progestins*. Proc. Mayo Clin. 34:321, 1959.
28. Song, J.; Mark, M. S., y Lawler, M. P., Jr.: *Endometrial changes in women receiving oral contraceptives*. Amer. J. Obst. Gynec. 107: 717, 1970.
29. Wienke, E. C., Jr.; Cavazos, F.; Hall, D. G., y Lucas, F. V.: *Ultrastructural effects of norethynodrel and mestranol on human endometrial stroma cell*. Amer. J. Obst. Gynec. 103:102, 1969.
30. Friedrich, E. R.: *Effects of contraceptive hormone preparations on the fine structure of the endometrium*. Obst. Gynec. 30:201, 1967.
31. Clyman, M. J.: *Electron microscopic changes produced in the human endometrium by norethindrone acetate with ethynil estradiol*. Fertil. Steril 14:352, 1963.
32. Mixson, W. T., y Hammond, D. O.: *Response of fibromyomas to a progestin*. Amer. J. Obstet. Gynec. 82:754, 1961.
33. Fechner, R. E.: *Atypical leiomyomas and synthetic progestin therapy*. Amer. J. Clin. Path. 49:697, 1968.
34. Prakash, S., y Scully, R. E.: *Sarcoma-like pseudopregnancy changes in uterine leiomyomas. Report of a case resulting from prolonged norethindrone therapy*. Obstet. Gynec. 24:106, 1964.
35. Lewison, E. F.: *The pill, estrogens, and the breasts. (Clinical aspects.)* Cancer. 28:1400, 1971.
36. García, C. R. En: Calderone, M. S. (Ed.). *Manual of family planning and contraceptive practice*, 2a. ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1970, p. 290.
37. Sturgis, S. H.: *Estrogens, progestogens and breast cancer*. New Engl. J. Med. 281:1014, 1969.
38. Bilbas, M. K.: *Mammography in normal women: "blind" study of Enovid effects*. Amer. J. Roentgen. 102:933, 1968.
39. Leis, H. P., Jr.: *The pill and the breast*. N. Y. State J. Med. 70:2911, 1970.
40. Curtis, E. M.: *Oral contraceptive feminization of normal male infant*. Obstet. Gynec. 23:295, 1964.
41. Laumas, K. R.; Malkani, P. K.; Bhatnagar, S., y Laumas, V.: *Radioactivity in the breast milk of lactating women after oral administration of 3b-norethynodrel*. Amer. J. Obstet. Gynec. 98:411, 1967.
42. Wong, Y. K., y Wood, B. S. B.: *Breast-milk jaundice and oral contraceptives*. Brit. Med. J. 4:403, 1971.
43. Huseby, R. A., y Thomas, L. B.: *Histological and histochemical alterations in the normal breast tissue in patients with advanced breast cancer being treated with estrogenic hormones*. Cancer 7:54, 1954.
44. Goldenberg, V. E.; Wiegstein, N. K., y Mottet, E.: *Florid breast fibroadenomas in patients taking hormonal oral contraceptives*. Amer. J. Clin. Path. 49:52, 1968.
45. Fechner, R. E.: *Fibrocystic disease in women receiving oral contraceptive hormones*. Cancer 25:1332, 1970.
46. Fechner, R. E.: *Breast cancer during oral contraceptive therapy*. Cancer 26:1204, 1970.
47. Cullberg, T.; Lundstrom, R., y Stenram, U.: *Jaundice during treatment with an oral contraceptive*. Lyndiol. Brit. Med. J. 1:695, 1965.
48. Eisenstadt, H. B.: *Abnormal liver function and synthetic estrogens*. JAMA 194:191, 1965.
49. Eisalo, A.; Jarvinen, P. A., y Luukkainen, T.: *Liver function tests during intake of contraceptive tablets in pre-menopausal women*. Brit. Med. J. 1:1416, 1965.
50. Schaffner, F.: *The effect of oral contraceptives on the liver*. JAMA 198:1019, 1966.
51. Mueller, M. N.; Kappas, A., y Damgaard, E.: *Estrogen pharmacology. I. The influence of estradiol and estrion on hepatic disposal of sulfobromophthalein (B.S.P.) in man*. J. Clin. Invest. 43:1905, 1964.
52. Orellana-Alcalde, J. M., y Domínguez, J. P.: *Jaundice and oral contraceptive drugs*. Lancet 2:1278, 1966.
53. Eisalo, A.; Heino, A., y Rasanen, V.: *Estrogen, progestogen and liver function tests*. Acta. Obstet. Gynaec. Scand. 47:58, 1968.
54. Larsson-Cohn, U., y Stenram, U.: *Liver ultrastructure and function in icteric and non-icteric women using oral contraceptive agents*. Acta Med. Scand. 181:257, 1967.
55. Larsson-Cohn, U., y Stenram, U.: *Jaundice during treatment with oral contraceptive agents. Report of two cases*. JAMA 193:84, 1965.
56. Broholt, J., y Westgren, A.: *Liver reaction in connection with oral contraceptives steroids*. Acta Obstet. Gynaec. Scand. 48:242, 1969.
57. Martínez-Manautou, J.; Aznar-Ramos, R.; Bautista, J., y González-Angulo, A.: *The ultrastructure of liver cells in women under steroid therapy. II. Contraceptive therapy*. Acta Endocrinol. 65:207, 1970.
58. González-Angulo, A.; Aznar-Ramos, R.; Márquez-Monter, H.; Bierzwinisky, G., y Martí-

nez-Manautou, J.: *The ultrastructure of liver cells in women under steroid therapy. I. Normal pregnancy and trophoblastic growths.* Acta Endocrinol. 65:193, 1970.

59. González-Angulo, A.; Rivadeneyra, T., y Martínez-Manautou, J.: *Mitochondrial deformities in liver cells after high doses of estrogens.* J. Cell. Biol. 47:74a, 1970.
60. Rosenthal, T.; Shani, M.; Deutsch, V., y Samra, H.: *The Budd-Chiari syndrome after pregnancy.* Amer. J. Obst. Gynec. 113:789, 1972.

El doctor Hernando Salazar, del Departamento de Patología del Hospital para Mujeres Magee del

Centro de Salud de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, E.U.A., colaboró en la recopilación de los datos de la literatura y contribuyó con alguna parte del material. El doctor Guillermo Rubio Linares, del Servicio de Patología del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 2 del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., facilitó el material para ilustrar la figura 7. El doctor Hugo Reyes Cabada del Servicio de Patología del Hospital Clínica T-1 del I.M.S.S. de la Ciudad de Veracruz, proporcionó el material para ilustrar las figuras 8 y 9. El doctor Norberto Treviño García Manzo del Hospital General del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., facilitó la figura 10.

COMENTARIO OFICIAL

HÉCTOR MÁRQUEZ-MONTER *

El trabajo del doctor González Angulo nos presenta una amplísima revisión acerca de las diferentes investigaciones sobre fármacos hormonales de síntesis y en su acción sobre la anatomía del aparato genital femenino y otros órganos como el hígado y las glándulas mamarias. Es aparente que por primera vez se enfoca tan extenso estudio sobre compuestos hormonales que se emplean, no para un efecto terapéutico inmediato sobre una enfermedad por deficiencia o exceso, como un desequilibrio hormonal, o como en otros fármacos que expresamente se dirigen a combatir estados carenciales, neoplasias o enfermedades infecciosas. Se trata en este caso de sustancias empleadas por el control voluntario de una de las funciones biológicas más importantes: la reproducción y por lo tanto la fertilidad en el humano. Por consiguiente, es seguro que la magnitud de las investigaciones realizadas obedecen al empleo de fármacos que modifican la fisiología normal del individuo sin llegar a producir una yatrogenia cuyo precio no supere a las ganancias obtenidas. Además, la

yatrogenia no sólo debe evitarse a nivel personal y presente, sino en una proyección futura que haga peligrar la transmisión hereditaria.

El hablar sobre la regulación o control de la fertilidad humana como un reducto para estabilizar la incontenible explosión demográfica en el mundo, entraña una serie de conjeturas y razonamientos, que nos llevan a un nuevo campo de lo que pudiera llamarse enfermedad social, no afrontada por el hombre con anterioridad. Las rigurosas medidas de salud pública que tienden a limitar la diseminación de enfermedades infecciosas, como ha ocurrido en cuarentenas o confinamientos en leprosarios, hacen pensar que existen medidas que expresan la ética del mayor bien para el mayor número, a pesar de que estas medidas ocurran en detrimento de una minoría. Otras medidas impositivas en épocas de catástrofes o de guerra, también entrañan sacrificios obligatorios para grandes comunidades como lo han sido el racionamiento alimenticio y de agua.

Debemos vislumbrar la posibilidad futura de una limitación tecnológica para los grupos mayoritarios en el mundo y considerar que, la

* Académico numerario. División de Patología. Departamento de Investigación Científica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

adopción de medidas colectivas para la supervivencia del hombre en la tierra, tendrán que ser impositivas como lo han sido las medidas de salud pública ya establecidas y adoptadas. El trabajo que se comenta contiene no sólo un análisis cuidadoso de las aportaciones de diferentes investigadores en el campo de la reproducción humana, como son las primeras contribuciones en el conocimiento de la regulación de la fertilidad por métodos hormonales, sino que en el mismo trabajo se presentan contribuciones originales que pueden verse citadas en prestigiadas revistas internacionales.

Es interesante señalar el hecho, al que se refiere el autor, de las variaciones importantes que manifiestan las mitocondrias hepáticas en mujeres bajo tratamiento con progestágenos; esta variación podría haberse considerado como patológica, de no haberse demostrado que ocurre en el embarazo normal y como una respuesta hormonal natural en pacientes con diferentes tipos de tumores coriales como productores de gonadotropinas.

El carácter novedoso del empleo del microscopio electrónico, contribución genuina de nuestro siglo, hace que se puedan determinar con precisión cambios en la anatomía más íntima de las células, y no sólo eso, sino poder visualizar también macromoléculas alteradas. Este adelanto tecnológico del hombre, ha logrado desarrollarse en nuestro medio y se podrá utilizar para problemas propios de nuestro

subdesarrollo. La erradicación de enfermedades comunes en países altamente desarrollados, como son ciertas enfermedades infecciosas, implica una superación difícil de lograr, si queremos establecer el mismo patrón de desarrollo. Toca a nuestros intereses percatarse de que nosotros mismos tenemos que emplear la tecnología para resolver los problemas que nos aquejan.

Quiero felicitar al doctor González Angulo por su trabajo de ingreso a nuestra Honorable Academia, con la seguridad que en su producción futura contribuirá en forma importante con nuevas investigaciones que, aunque con el carácter universal en la medicina, pueden ayudar a la superación de nuestro país.

Para finalizar quisiera citar la frase de John F. Kennedy con motivo de la celebración del tricentenario del uso del microscopio: "En los tres últimos siglos, el microscopio ha desempeñado un papel vital en el desarrollo de la investigación biomédica. Ustedes y aquéllos que les precedieron, han aprovechado las ventajas de este aparato en sus estudios, y así, en la actualidad, el moderno microscopio electrónico permite el examen detallado de las estructuras finas de la materia viva. A medida que entramos en un nuevo siglo de exploración en los misterios de la vida, ustedes, estoy seguro, se forjarán líneas de estudio y trabajo de lo más maravilloso y apasionante que sólo conducirán al beneficio de la humanidad y no a su destrucción."

LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

desea comprar ejemplares en buen estado de **Gaceta Médica de México**, volumen 100, números 6 (junio) y 7 (julio) de 1970. Se pagarán \$ 25.00 por ejemplar. Las personas interesadas podrán acudir, en horas hábiles, a la Secretaría de la Corporación, Bloque B, Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional, Ave. Cuauhtémoc No. 330.