

Hepatotoxicidad por esteroides anabólicos androgénicos, reporte de 2 casos en Uruguay

Hepatotoxicity Induced by Anabolic-Androgenic Steroids, 2 Cases Report in Uruguay

Hepatotoxicidade por anabolizantes esteróides androgênicos, relato de 2 casos no Uruguai

Yéssica Pontet^{1*}, Alfonso Calleri¹ y Nelia Hernández¹

Resumen:

El consumo ilícito de esteroides anabólicos androgénicos con fines estéticos ha aumentado en los últimos años y, aunque raro, es causa de hepatotoxicidad. Los casos con daño hepatocelular son más frecuentes, pero los colestásicos son más graves y pueden asociarse a falla renal. Salvo por la suspensión del fármaco, la hepatotoxicidad por anabólicos no tiene tratamiento específico. Se describe y discuten las historias clínicas de dos hombres jóvenes, deportistas aficionados que consultaron por ictericia y presentaron colestasis e insuficiencia renal. El reporte de casos, en patologías poco frecuentes, resulta fundamental para difundir y ampliar la información que ayude al clínico a considerar con firmeza este diagnóstico, incluso ante la falta de reconocimiento inicial del consumo por parte del paciente.

Palabras clave:

Esteroides anabólicos androgénicos, hepatotoxicidad.

Abstract:

Illicit consumption of anabolic-androgenic steroids for aesthetic purposes has increased in recent years. Hepatocellular damage is more frequent, but cholestasis is more dangerous and may be associated with renal failure. The clinical records of two young men, amateur athletes who consulted for jaundice in the last year and denied its consumption at the beginning, are described. Except for the drug interruption, hepatotoxicity by anabolics has no specific treatment. Usually presented as cholestatic liver disease and renal failure, case reports are fundamental to characterize its clinical-evolutionary presentation. This may also allow clinicians to firmly consider diagnosis even when the patient denies consumption.

¹Clínica de gastroenterología “Prof. Dr. Henry Cohen”, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

*Contacto: yespontet@gmail.com

Keywords:

Anabolic-androgenic steroids, hepatotoxicity

Resumo:

O uso ilícito de esteróides androgênicos anabólicos para fins estéticos tem aumentado nos últimos anos e, apesar de raro, é causa de hepatotoxicidade. Casos com dano hepatocelular são mais frequentes, mas colestesia é mais grave e pode estar associada à insuficiência renal. Com exceção da suspensão do medicamento, a hepatotoxicidade anabólica não possui tratamento específico. As histórias clínicas de dois homens jovens, atletas amadores que consultaram para icterícia e apresentaram colestase e insuficiência renal, são descritos e discutidos. O relato de casos, em patologias pouco frequentes, é fundamental para disseminar e ampliar as informações que auxiliam o clínico a considerar com firmeza esse diagnóstico antes mesmo do não reconhecimento inicial do consumo pelo paciente.

Palavras-chave:

Esteróides androgênicos anabolizantes, hepatotoxicidade.

Introducción

Los esteroides anabólicos androgénicos (EAA) fueron desarrollados con fines terapéuticos para el tratamiento del hipogonadismo masculino, la pubertad tardía en varones y, posteriormente, se les encontró utilidad para el cáncer de mama, la osteoporosis y la anemia aplásica⁽¹⁾. El uso ilícito de EAA sin prescripción médica, a dosis hiperbólicas y combinaciones múltiples, resulta cada vez más frecuente en un denominador común que incluye a hombres jóvenes, con un buen estado físico, deportistas aficionados o fisicoculturistas. Su consumo puede devenir en hepatotoxicidad, insuficiencia renal, hipogonadismo, hipertrofia miocárdica y depresión.

Los EAA son derivados sintéticos de la testosterona y se denominan así por sus acciones androgénicas (el desarrollo del fenotipo masculino) y anabolizantes (síntesis proteica, acción miotrófica y crecimiento de huesos largos) imposibles de disociar porque existe un único receptor de

andrógenos. Cuentan con absorción mantenida o retardada y con un metabolismo hepático disminuido con respecto a la testosterona original. De acuerdo a su estructura química y función se diferencian en tres grupos: testosterona y derivados (propionato, metiltestosterona, metandrostenolona); dihidrotestosterona y derivados (estanozolol, drostanolona, oximetolona, metenolona, oxandrolona, entre otros) y nandrolona y derivados (noretandrolona, etilestrenol, entre otros). La alquilación C-17 se asocia a injuria hepática y ha extendido el consumo por habilitar la vía oral y mayores dosis por toma⁽¹⁾.

A nivel hepático la presentación hepatocelular es más frecuente, pero la colestásica es más grave y puede asociarse a falla renal. Se ha descrito peliosis y el hallazgo de adenoma o carcinoma hepatocelular con el consumo prolongado⁽²⁾. La prevalencia de hepatotoxicidad es difícil de estimar ya que el diagnóstico de certeza es complejo

y la notificación de reacciones adversas a fármacos, por parte de los profesionales sanitarios, es escasa. Se cree que el uso ilícito de EAA supera lo prescrito para uso terapéutico, por lo que este problema de infranotificación es aún mayor⁽³⁾

Caso 1

Hombre de 36 años, sin enfermedad hepática previa diagnosticada ni antecedente de alcoholismo, consultó por malestar abdominal inespecífico de 10 días de evolución, prurito, coluria e ictericia, sin fiebre, rash u otra sintomatología acompañante. Al examen físico solo destacaba la ictericia y lesiones de rascado. La ecografía abdominal al ingreso describía una vesícula con microlitiasis, de paredes finas, sin dilatación de la vía biliar, sin alteraciones de la morfología hepática y el bazo era de tamaño normal. El laboratorio inicial y los posteriores se detallan en la Tabla 1. En la evolución se destaca un ascenso progresivo de bilirrubina hasta 41 mg/dL, agregando alteración de la función renal con requerimiento de 3 sesiones de hemodiálisis. Fue con la gravedad del cuadro que el paciente reconoció el consumo de EAA y otros fármacos durante los 3 meses previos a la consulta y los discontinuó 16 días antes (Tabla 2).

La serología viral (VHA, VHB, VHC, CMV) y los marcadores de autoinmunidad (ANA, ASMA, AMA, Anti LKM-1) fueron negativos. A 5 meses del debut se observó la normalización de las alteraciones hepáticas y renales.

Caso 2

Hombre de 26 años, celíaco, que cumplía dieta libre de gluten, sin enfermedad hepática previa diagnosticada ni antecedente de alcoholismo, consultó por ictericia, sin fiebre, dolor, rash u otra sintomatología acompañante. Ante la insistencia en la consulta el paciente reconoció el consumo de EAA y otros fármacos sin indicación médica durante los 2 meses previos a la consulta y los discontinuó 11 días antes (Tabla 2). La ecografía abdominal al ingreso fue normal. El laboratorio inicial y evolutivo se detalla en la Tabla 1. En la evolución presentó un ascenso (hasta 49 mg/dL) y desarrolló intenso prurito. La alteración leve y estable de la creatininemia no requirió hemodiálisis. La serología viral (VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, VEB) y los marcadores de autoinmunidad (ANA, ASMA, AMA, Anti LKM-1) fueron negativos.

Tabla 1. Evolución bioquímica de los pacientes. * UI/L; # mg/dl

Latencia (días)	Caso 1							Caso 2								
	+60	+75	+85 Diálisis	+87 Diálisis	+89 Diálisis	+121	+165	+63	+71	+83	+96	+126	+142	+188	+218	+393
Creatinina#	0.9	1	4.7	1.4	3	1.2	0.56	1.1	1.3	1.5	1.3	1.3	1.1	1.1	1	1
TP		93	84					88	91		61			93	86	
Bilirrubina total/directa#	8 5.4	37 36	40 30	20 17	18 15	3	0.45	6.4 5.8	16 13	41 34	49.3	32.7 29.1	28 25	2.6 2.4	1.4 1.1	0.4
AST (<45)*	52	59	56	42	65	44	43	62	58	48	40	47	48	26	26	20
ALT (<40)*	104	46	76	36	38	69	56	189	132	65	41	64	78	49	38	25
FA (<306)*	689	969	819	480	448	288	231	178	221	304	387	379	415	261	215	205
GGT (<60)*	52	41	49	37	47	33	36		20	21			30	48	33	20

Tabla 2. Otros fármacos concomitantes, dosis, vía y fechas de consumo

	Nombre Comercial	Principio activo	Dosis	Vía	Inicio	Fin
Caso 1	Proviron	Mesterolona 25mg	25 mg/día	V/O	19/09/15	12/12/15
	Dianabol	Meta androsterolona 5mg	10 mg/día	V/O	19/09/15	30/11/15
	Boldenona	Undecilenato de boldenona 200mg/ml	2 ml/sem	I/M	27/10/15	29/11/15
	Durateston	Propionato de testosterona 30 mg Femipropionato de testosterona 60 mg Isocaproato de testosterona 60 mg Decanoato de testosterona 100 mg	1 ml/sem	I/M	22/09/15	20/10/15
	Stanozolol	Stanozolol 50 mg/ml	1 ml 3/sem	I/M	27/10/15	12/12/15
	Tamoxifeno	Tamoxifeno 20 mg	10 mg/día	V/O	19/09/15	12/12/15
Caso 2	Stanozolol	Stanozolol 50 mg/ml	1 ml 3/sem	I/M	11/10/16	02/12/16
	Tamoxifeno	Tamoxifeno 20 mg	20 mg/sem	V/O	11/10/16	28/11/16

Discusión

El uso de los EAA sin prescripción médica es ilegal en la mayoría de los países, sin embargo, el consumo por parte de fisiculturistas y atletas jóvenes está creciendo. En Estados Unidos se estima entre 1 y 3 millones de consumidores de EAA, 3-31% en usuarios de gimnasios y entre el 16-50% en culturistas⁽¹⁾. En el registro español se evidenció un aumento significativo del 1 al 8% del número de casos de DILI reportados en los últimos 4 años por esta causa⁽²⁾.

El espectro clínico de la lesión hepática es variable y debido al uso ilícito de estas drogas, la mayoría de la información disponible proviene del reporte de casos aislados o series pequeñas. Lo habitual es que en un mismo paciente haya una asociación de distintos fármacos, como en los casos presentados. Al fármaco que con mayor frecuencia se atribuye la toxicidad es al estanozolol, ya sea en forma aislada o asociada con otros EAA. El denominador común es la elevación de

la bilirrubina, y la necesidad de hospitalización es frecuente⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. En la Tabla 3 se resumen los datos más significativos de los casos publicados. El perfil hepatocelular es el más descrito y el colestásico el más severo y menos frecuente, también está descrito en la literatura el desarrollo de adenomas, hepatocarcinoma y peliosis⁽¹¹⁾. A pesar de que el fenotipo predominante es la combinación de daño hepatocelular con bilirrubina elevada, los pacientes en general no desarrollan falla hepática fulminante. Este resultado favorable contradice el paradigma de la Ley de Hy, que establece que los pacientes con lesión hepatocelular asociada a ictericia tienen mayor riesgo de falla hepática⁽²⁾

Tabla 3. Casos reportados de hepatotoxicidad vinculada a EAA

Autor Año	Edad Sexo	Esteroide	Duración del tratamiento	Tiempo entre fin del tratamiento y debut	Síntomas al debut	Laboratorio	PBH	Evolución	Resol
Solbach, 20154	29 a SM	Nandrolona Sustanon Metandienona Estanozolol	1 año	5 sem	Epigastralgia, hepatomegalia	BT: 2,4 ALT:1653 FA:372 GGT:463 Crea:1,39	S/D	S/D	S/D
Awai, 20145	18 a SM	Dieselbolan	2 sem	0	Ictericia, encefalopatía, hepatomegalia	BT:10 ALT:229 GGT:65	No	BT :38	3 m
Luciano, 20146	41 a SM	Nandrolona Testosterona Metandrostenolona	6 sem	0	Ictericia, prurito, coluria, astenia	BT:11,8 ALT:267 FA:162 Crea:1,1	Si	BT:48 Crea:2,9	5 m
Rosenfeld, 20117	50 a SM	Metandrostenolona	8 sem	0	Dolor abdominal, coluria, anorexia Adelgazamiento	BT:51 ALT:56 FA:154 Crea:2,26	Si	Pancreatitis BT:51 Crea:3,3	40 d
Krishnan, 20098	21 a SM	Metasteron	4 sem	0	Ictericia, prurito, náuseas y anorexia	BT:9,9 FA:250	No	BT:38 Crea:1,6 ALT:256	3 m
	30 a SM	Metasteron	S/D	0	Ictericia, prurito	BT:8 Crea:1,2 ALT:200	No	S/D	3 m
	38 a SM	17 α metiletioalcololan-2-ene-17 β -01	9 sem	0	Prurito, astenia, náuseas y adelgazamiento	BT:10 ALT:467	Si	BT:53,8 Crea:2,4 ALT:467	2,5 m
Unai, 20139	42 a SM	Acetato, ciprionato, decaonato, propionato e isocaproato de testosterona	1 año	S/D	Náuseas, vómitos	BT:3,4 ALT:109 Crea:1,57	No	S/D	S/D
Kafrouni, 200710	40 a SM	Metildrostanolone	6 sem	S/D	Ictericia, coluria, prurito, adelgazamiento	BT:49,7 ALT:301 FA:446 Crea 1,2	Si	BT:49,7 Crea:3,2	2 m

El daño hepático generalmente se desarrolla en un período de hasta 4 meses luego de iniciada la terapia (como se comprueba en los casos expuestos), pero puede presentarse incluso luego de 24 meses. La presentación colestásica generalmente es insidiosa con desarrollo de náuseas, fatiga y prurito, seguida de coluria e ictericia. La ictericia y el prurito se pueden prolongar tras discontinuar la medicación. Por lo general la elevación de las enzimas séricas es modesta, con niveles de ALT y FA de 2 a 3 veces el valor normal a pesar de la ictericia. Cursan con GGT normal, por lo que es importante considerar como diagnósticos diferenciales el consumo de anticonceptivos orales, la colestasis gravídica y algunas formas de colestasis familiares. La biopsia hepática muestra típicamente una colestasis blanda, con mínima inflamación y necrosis hepatocelular. El daño de los conductos biliares es leve o está ausente⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

El paciente del caso 1 tuvo una evolución a la falla renal aguda con requerimiento de hemodiálisis y por ende quedó catalogado como un caso severo de DILI⁽¹⁴⁾. Existe una estrecha relación, dependiente del tiempo, entre el nivel de bilirrubina y la función renal, lo que sugiere un rol de la bilirrubina en el daño renal de estos pacientes. Se estima que el mejor punto de corte del valor de bilirrubina para predecir el riesgo de disfunción renal es 21,5 mg/dL⁽²⁾. No se sabe claramente el mecanismo de injuria pero se ha propuesto como mecanismo la necrosis tubular aguda secundaria a la colestasis severa y el incremento de la excreción renal de bilirrubina⁽⁷⁾.

La aplicación de la escala de CIOMS permitió categorizar la causalidad como probable para ambos casos (scores de 8 y 6 respectivamente)⁽¹⁵⁾.

Con respecto al manejo de la hepatotoxicidad por EAA, ningún tratamiento está establecido, salvo la retirada del fármaco. La recuperación es

lenta y en general se logra luego de 3 a 6 meses de la suspensión, como se observa en los casos expuestos. Existen casos publicados que reportan el éxito del tratamiento de la ictericia progresiva por EAA con ácido ursodeoxicólico aunque su rol está en revisión⁽¹⁾. El uso de corticoides es inefectivo por lo que debe ser evitado⁽¹³⁾.

La prevalencia de hepatotoxicidad por EAA parece estar aumentando, probablemente por un aumento del consumo ilícito. La dificultad para reglamentar y controlar la distribución de estos productos supone un problema de salud pública y es responsabilidad de los médicos concientizar a la población sobre los riesgos de estos fármacos.

Referencias

1. García F. Implicaciones andrológicas del abuso de esteroides androgénicos anabólicos. *Rev Int Androl.* 2011;9(4):160-169.
2. Robles-Díaz M, González-Jiménez A, Medina-Caliz I, Stephens C, García-Cortés M, García-Muñoz B, et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(1):116-25.
3. Ampuero J, García ES, Lorenzo MM, Calle R, Ferrero P, Gómez MR. Stanozolol-induced bland cholestasis. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37(2):71-2.
4. Solbach P, Potthoff A, Raatschen HJ, Souhah B, Lehmann U, Schneider A, et al. Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:60.

5. Awai HI, Yu EL, Ellis LS, Schwimmer JB. Liver toxicity of anabolic androgenic steroid use in an adolescent with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(3):32-3.
6. Luciano RL, Castano E, Moeckel G, Perazella MA. Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):473-6.
7. Rosenfeld GA, Chang A, Poulin M, Kwan P, Yoshida E. Cholestatic jaundice, acute kidney injury and acute pancreatitis secondary to the recreational use of methandrostrenolone: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:138.
8. Krishnan PV, Feng ZZ, Gordon SC. Prolonged intrahepatic cholestasis and renal failure secondary to anabolic androgenic steroid-enriched dietary supplements. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(7):672-5.
9. Unai S, Miessau J, Karbowski P, Baram M, Cavarocchi NC, Hirose H. Caution for anabolic androgenic steroid use: a case report of multiple organ dysfunction syndrome. *Respir Care.* 2013;58(12):159-63.
10. Kafrouni MI, Anders RA, Verma S. Hepatotoxicity associated with dietary supplements containing anabolic steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(7):809-12.
11. Sánchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martínez-Benítez B, Torre A, Uribe M. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. *Liver Int.* 2008;28(2):278-82.
12. El Sherrif Y, Potts JR, Howard MR, Barnardo A, Cairns S, Knisely AS, et al. Hepatotoxicity from anabolic androgenic steroids marketed as dietary supplements: contribution from ATP8B1/ABCB11 mutations?. *Liver Int.* 2013;33(8):1266-70.
13. Livertox: Clinical and research information on drug – induced liver injury [Internet]. Bethesda MD; 2012 [actualizado 23 Mar 2016; citado 30 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.livertox.nlm.nih.gov/AndrogenicSteroids.htm>
14. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case Definition and Phenotype Standardization in Drug-Induced Liver Injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806-815.
15. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;118(2):272-6.

Recibido: 20180103

Aceptado: 20180301