

REPORTE DE CASO

Estanozolol como anabólico: una causa de hepatotoxicidad

Estanozol as anabolic: a cause of hepatotoxicity / Estanozolol Como Anabólico: Uma Causa De Hepatotoxicidade

Cindy Zuluaga Ramírez^{1,2,3}, Marie Claire Berrouet Mejía^{4,5,6}

Fecha de recibido:
6 de abril de 2020.

Fecha de aprobación:
15 de diciembre de 2020.

RESUMEN

Los antibióticos y analgésicos han sido descritos frecuentemente como las principales causas de toxicidad hepática. Los esteroides anabólicos se han relacionado también con alteraciones en sistemas como el cardiovascular o el hepático; en este último causan colestasis, carcinoma hepatocelular, hiperplasia regenerativa nodular y sangrado de varices, secundario a hipertensión portal. Es importante entonces considerar los esteroides anabólicos como factores de riesgo para hepatotoxicidad. Se presenta el primer caso en Colombia y uno de los pocos en Latinoamérica, de colestasis asociada únicamente al uso de estanozolol. Se trata de un paciente de 21 años, en tratamiento con el medicamento para incrementar la masa muscular, que presentó compromiso hepático de tipo colestático. Se descartaron otras posibles causas de ictericia, mediante la escala CIOMS/RUCAM se llegó a establecer causalidad entre el consumo de estanozolol y la colestasis. El objetivo de este reporte es hacer una descripción no reportada en la literatura colombiana y poco común en la literatura mundial.

Palabras clave: hepatotoxicidad; esteroides anabólicos; estanozolol; ictericia

ABSTRACT

Antibiotics and pain relievers have been frequently described as the main causes of liver toxicity. Anabolic steroids have also been linked to alterations in systems such as cardiovascular or liver. In the latter, they seem to cause cholestasis, hepatocellular carcinoma, nodular regenerative hyperplasia and variceal bleeding secondary to portal hypertension. It is important to consider them as factors associated with hepatotoxicity. The first case in Colombia and one of the few in Latin America of cholestasis associated only to the use of Stanozolol is presented in a 21-year-old patient under treatment with the drug to increase muscle mass. The patient presented with cholestatic liver involvement. Other possible causes of jaundice were ruled out. From the CIOMS / RUCAM scale, causality was established between the consumption of Stanozolol and cholestasis. The objective of this case is to report a case not found in Colombian literature and little reported in world literature.

Keywords: hepatotoxicity; anabolic steroids; stanozolol; jaundice

RESUMO

Antibióticos e analgésicos têm sido frequentemente descritos como as principais causas de toxicidade hepática. Os esteroides anabolizantes também têm sido relacionados a alterações em sistemas como cardiovasculares ou hepáticos; neste último, causam colestase, carcinoma hepatocelular, hiperplasia nodular regenerativa e sangramento varicoso, secundário à hipertensão portal. Portanto, é importante considerar os esteroides anabolizantes como fatores de risco para hepatotoxicidade. O primeiro caso é apresentado na Colômbia e um dos poucos na América Latina, de colestase associada apenas ao uso de estanozolol. Paciente de 21 anos, em tratamento com fármaco para aumento de massa muscular, apresentou acometimento hepático colestático. Outras

Forma de citar este artículo:

Zuluaga C, Berrouet MC. Estanozolol como anabólico: una causa de hepatotoxicidad. Med UPB. 2021;40(2):-
DOI:10.18566/medupb.v40n2.a10

- 1 Hospital Manuel Uribe Ángel. Envigado, Colombia
- 2 Universidad Cooperativa de Colombia. Medellín, Colombia
- 3 Grupo de investigación posgrados Médico-Quirúrgicos, Universidad CES. Medellín, Colombia
- 4 Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia
- 5 Universidad CES. Medellín, Colombia
- 6 Grupo de investigación CES-HGM. Medellín, Colombia

Dirección de correspondencia:

Cindy Zuluaga Ramírez. Correo electrónico: cindyzeta33@outlook.es

possíveis causas de icterícia foram descartadas, a escala CIOMS / RUCAM estabeleceu causalidade entre o consumo de estanozolol e colestase. O objetivo deste relatório é fazer uma descrição não relatada na literatura colombiana e rara na literatura mundial.

Palavras-chave: hepatotoxicidade; esteroides anabolizantes; estanozolol; icterícia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática inducida por medicamentos, o DILI por sus siglas en inglés, es un evento adverso poco común. Se estima que su incidencia varía entre 13.9 y 19.1 por cada 100 000 personas por año¹. Los registros de DILI sugieren que los antibióticos son la causa más común de DILI idiosincrásico².

La hepatotoxicidad idiosincrásica es independiente de la dosis, tiene períodos de latencia variables y representa aproximadamente el 13% de los casos de insuficiencia hepática aguda en los Estados Unidos³.

En Colombia, existe un estudio realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe, entre los años 2001 y 2008, que reporta 42 casos de DILI, con hepatotoxicidad de patrón mixto en un 47.5% de los casos, seguido de patrón colestásico en un 32%. Los grupos farmacológicos más relacionados con este evento fueron los antibióticos (35.8%), seguidos de los anticonvulsivantes (11.9%) y de los inmunosupresores (9.5%)⁴.

Los esteroides anabolizantes sin prescripción médica se han utilizado con el fin de incrementar la masa muscular entre deportistas. Desde 1976, estos xenobióticos se han asociado a diferentes efectos adversos, como ginecomastia, alteraciones endocrinas, muerte súbita y, con menor frecuencia, hepatotoxicidad⁵.

El objetivo de este artículo es dar a conocer el primer reporte de un caso en Colombia en el que el estanozolol es la causa de la hepatotoxicidad. En la búsqueda de la literatura se encontraron nueve casos de colestasis y hepatotoxicidad relacionada con estanozolol, procedentes

de Europa, Uruguay y México. Los pacientes de esos reportes tenían otros factores de riesgo, como alcoholismo y consumo de otros esteroides anabólicos, que no permitían establecer un nexo seguro de causalidad con la sustancia en cuestión^{6,7}.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino y 21 años, sin antecedentes médicos. Consultó a un servicio de urgencias de alta complejidad por ictericia, fatiga y deposiciones diarreicas. Ingresó con presión arterial de 150/90 mm/Hg, frecuencia cardiaca de 110 por minuto, temperatura de 36°C y frecuencia respiratoria de 18 por minuto. En la anamnesis reportó automedicación con estanozolol, con el fin de aumentar la masa muscular, cuatro semanas antes de comenzar con los síntomas.

En los estudios iniciales sobre la ictericia se halló un patrón colestásico, con hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa, que persistió en el tiempo, sin otras alteraciones que sugirieran falla hepática (Tabla 1). Se solicitó perfil de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares) y se descartaron otras causas de hepatopatía, como las etiologías infecciosas entre las que se cuentan las hepatitis A, B y C, la sífilis y el VIH. Para descartar otras etiologías obstructivas se realizó una ecografía de hígado y vías biliares, que evidenció cambios inflamatorios compatibles con hepatitis; igualmente se hizo una colangiografía, que excluyó enfermedad obstructiva.

Después de descartar otras posibles causas, se solicita evaluación por toxicología que retoma el nexo de tem-

Tabla 1. Perfil bioquímico del paciente durante la hospitalización.

Parámetro	Día 1	Día 3	Día 8	Día 9	Día 11	Día 12	Día 20
Bilirrubina total (mg/dl)	21.6	22.8	33.8	38.4	38.9	38.8	38.2
Bilirrubina directa (mg/dl)	15.1	16.9	23	26.1	25.8	25	25.4
TP (segundos)	13.9	13.5		14	14.1	13.9	13.8
INR	0.95	0.92		0.96	0.97	0.95	0.94
AST (u/l)	59.6	114		49			
ALT (u/l)	158	54		77			56
FA (u/l)	181.7	-	214.8				297

TP: tiempo de protrombina, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina.

poralidad con el estanozolol y la plausibilidad biológica de la asociación, se consideraron otros reportes y se aplicó la escala *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* o CIOMSRUCAM por sus siglas, con un puntaje de nueve que establece la probable relación causal entre el estanozolol y la hepatotoxicidad.

El paciente egresa del hospital al día 20, para seguir en evaluación y atención por hepatología, ante la causalidad establecida no se solicita biopsia hepática. Tres meses después, el paciente se evalúa en consulta ambulatoria y se evidencia disminución en las bilirrubinas totales hasta 18 mg /dl y mejoría clínica.

DISCUSIÓN

Los esteroides anabólicos están en el mercado desde los años treinta del siglo anterior, muchos se han utilizado para aumentar la masa muscular, entre ellos hay moléculas como: metiltestosterona, nandrolona, oximetolona, oxandrolón y estanozolol. La razón por la que se utilizan estos medicamentos es para generar un efecto anabólico. Los fármacos crean modificaciones estructurales, mediante la alteración de la afinidad de unión por el receptor de andrógenos, sin embargo, no es posible hacer una separación completamente exitosa de sus propiedades anabólicas y androgénicas⁸.

Estos medicamentos se clasifican, desde el punto de vista estructural, como esteroides 17-alfa alquilados. Se han asociado con colestasis, peliosis hepática, adenoma hepático y carcinoma hepatocelular. El estanozolol, en administración intramuscular u oral, causa hepatotoxicidad con patrón inflamatorio y cambios degenerativos mitocondriales^{6,7}. Harkin usó modelos animales para reportar también compromiso colestásico y hepatocelular. El mecanismo propuesto para explicar la colestasis asociada a estanozolol, tiene que ver con la interferencia con la excreción canalicular de la bilis conjugada y la captación sinusoidal de la bilis, debido a la inhibición de la Na+K+/ATPasa en la membrana sinusoidal o a la competencia por los receptores de ácido biliar^{9,10}.

Los primeros reportes de colestasis asociada a estanozolol datan de la década de los setenta. Hay algunas descripciones en la literatura hasta el año 2018, usualmente en países europeos^{11,9}.

Los hallazgos del presente caso coinciden con los reportados en la literatura, con un periodo de latencia entre la exposición al estanozolol y el inicio de los síntomas de en promedio cuatro semanas. El patrón más común ha sido el colestásico, solo en dos de los casos, como en el nuestro, se utilizó una escala de causalidad. En la gran mayoría de los reportes la resolución del cuadro tardó entre cuatro y 12 semanas^{9,11,12}.

Este es el primer caso descrito en Colombia sobre hepatotoxicidad asociada a estanozolol. A diferencia del reporte de Martínez et al. en 2006, en el presente no hay consumo de alcohol¹². Aunque no se realizó biopsia, en este caso se cumplen los criterios de causalidad de Bradford Hill: antelación temporal, fuerza de asociación, especificidad, gradiente biológico o dosis respuesta y plausibilidad biológica¹³.

La particularidad del presente caso es que el patrón de hepatotoxicidad colestásico persistió en el tiempo, a diferencia de los casos reportados en la literatura, y no hubo falla hepática⁹⁻¹².

Fernández et al. plantean como mecanismo alternativo de hepatotoxicidad, que el estanozolol puede regular la actividad glucocorticoide a través de la modulación alostérica negativa del sitio de unión celular a los glucocorticoides, lo que lleva a aumento efectivo en la disponibilidad de glucocorticoides¹⁴.

Los clínicos deben saber que hay instrumentos para establecer la causalidad en casos como este, la escala CIOMSRUCAM es uno de los más conocidos^{15,16}. En la Tabla 2 se describen los autores, años y principales características de los reportes sobre estanozolol y alteraciones hepáticas^{10,17-22}.

En conclusión, el diagnóstico de DILI es difícil debido a la falta de signos, síntomas y pruebas específicas, por tanto, es importante que el personal de salud se familiarice con instrumentos para establecer causalidad, uno de los más utilizados, la escala CIOMSRUCAM^{15,16}.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Los autores solicitaron consentimiento informado al paciente del presente artículo para su publicación.

Tabla 2. Casos de colestasis asociados a consumo de estanozolol, reportados en la literatura.

Caso	Sexo	Edad	Inicio	Bilirrubina	Transaminasas	CIOMS/RUCAM	Mejoría	País
Zuluaga, Berrouet, 2020	M	21	4 semanas	Total: 21 mg/dl Directa: 25 mg/dl	AST: 59 U/L ALT 158 U/L Fosfatasa alcalina 181 U/L Relación: 0.87	9 puntos	6 semanas (disminución de bilirrubina total 18 mg/dl)	Colombia
El Khoury C, et al. 2017	M	35	12 semanas	Total: 8.4 mg/dl, Directa: 6.13 mg/dl	AST: 139 U/L, ALT: 450 U/L Fosfatasa alcalina 163U/L Relación: 2.7	x	12 semanas (disminución de bilirrubinas)	Líbano
Stępień PM, et al. 2015	M	19	5 semanas	Total: 44 mg/dl Directa: 13 mg/dl	AST 45U/L ALT 63 U/L Fosfatasa alcalina 77 Relación 0.81	x	20 semanas (ALT 36 U/L BT 1.29 mg/dl)	Polonia
Ampuero J, et al. 2014	M	37	3 semanas	Total: 19.16 mg/dl, Directa: 15.84	AST 45U/L, ALT 58 U/L	9 Puntos	12 semanas	España
Martínez, et al. 2006	M	19	8 semanas	Total: 49.98 mg/dl	AST:78 U/L ALT 134 U/L Fosfatasa alcalina 377 Relación 0.35	10 Puntos	4 semanas (BBT 2.2mg/dl, AST 24 U/L ALT 44 U/L)	España
Habscheid et al. 1999	M	28	3 semanas	Total: 77.9 mg/dl	No describe	x	No describe, biopsia hepática compatible con colestasis	Alemania
Stimac D, et al. 1994	M	26	5 semanas	Total 27.47 mg/dl Directa 21 mg/dl	AST 5870 U/L ALT 10582 U/L Fosfatasa 152 U/L Relación : 69	x	12 semanas	Croacia
Evely RS, et al. 1987	M	65	4 semanas	Total 38 mg/dl	AST 57 U/L ALT 140U/L Fosfatasa alcalina 284 U/L Relación 0.49	x	No describe, biopsia con resultado de colestasis severa	UK
	F	62	20 semanas	Total 42 79 mg/dl	AST: 56 U/L ALT no se realiza Fosfatasa alcalina 534 U/L		No describe, biopsia patrón mixto	UK
Slater et al. 1976	F	65	16 semanas	Total: 38.58 mg/dl	AST: 57 U/L ALT 140 U/L Fosfatasa alcalina 284 U/L Relación: 0.49	x	No describe, biopsia severa colestasis	UK
	M	66	32 semanas	Total: 8 mg/dl	AST : 51 U/L ALT: 74 U/L Fosfatasa alcalina 21 U/L Relación: 3.52		No describe, biopsia colestasis canalicular	UK

M: Masculino, F: Femenino, Edad en años, X: no describe.

REFERENCIAS

1. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med* 2016;16:s104-9.
2. Cho JH, Oh DS, Hong SH, Ko H, Lee NH, Park SE, et al. A nationwide study of the incidence rate of herb-induced liver injury in Korea. *Arch Toxicol* 2017;91:4009-15.
3. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol* 2017;9:491-502.
4. Restrepo JC, Muñoz JF, Correa G, Zuleta J, Londoño M, Botero A, et al. Hepatotoxicidad detectada en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Medellín. *Acta Médica Colomb* 2008;33:261-7.
5. Espinosa MD. Hepatotoxicidad inducida por zolmitriptán. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:664.
6. Pontet Y, Calleri A, Hernández N. Hepatotoxicidad por esteroides anabólicos. *An Fac Med (Univ Repúb Urug)* 2018;5(2):116-22.
7. Díaz-García JD, Córdova-Gallardo J, Torres-Viloria A, Estrada-Hernández R, Torre-Delgadillo A. Drug-induced liver injury secondary to anabolic steroid use. *Rev Gastroenterol Mex* 2020;85:92-4.
8. Solimini R, Rotolo MC, Mastrobattista L, Mortali C, Minutillo A, Pichini S, et al. Hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids in doping. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:7-16.
9. Harkin KR, Cowan LA, Andrews GA, Basaraba RJ, Fischer JR, DeBowes LJ, et al. Hepatotoxicity of stanozolol in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000;217:681-4.
10. Stępień PM, Reczko K, Wieczorek A, Zarębska-Michaluk D, Pabjan P, Król T, et al. Severe intrahepatic cholestasis and liver failure after stanozolol usage-case report and review of the literature. *Clin Exp Hepatol* 2015;1:30-3.
11. Centre H. Gynaecomastia induced by phenytoin in men with epilepsy Severe cholestasis associated with stanozolol Guillain-Barre syndrome after myocardial infarction 1987;294:4-5.
12. Quick I. Colestasis inducida por consumo de estanozolol. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2006;98:3-4.
13. Álvarez-Martínez H, Pérez-Campos E. Causalidad en medicina. *Gac Med Mex* 2004;140:467-72.
14. Fernández-Pérez L, Flores-Morales A, Chirino-Godoy R, Díaz-Chico JC, Díaz-Chico BN. Steroid binding sites in liver membranes: Interplay between glucocorticoids, sex steroids, and pituitary hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;109:336-43.
15. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70:1222-61.
16. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *International Journal of Molecular Sciences* [cited 2020 Dec 8]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
17. Ampuero J, García ES, Lorenzo MM, Calle R, Ferrero P, Gómez MR. Stanozolol-induced bland cholestasis. *Gastroenterología y Hepatología* 2014;37:71-2.
18. El Khoury C, Sabbouh T, Farhat H, Ferzli A. Severe cholestasis and bile cast nephropathy induced by anabolic steroids successfully treated with plasma exchange. *Case Rep Med* 2017;2017:4296474.
19. Martínez B, Velazco MJ, Pozo A. Colestasis inducida por consumo de estanozolol. *Rev Española Enfermedades Dig* 2006;98:219-20.
20. Yoshida EM, Karim MA, Shaikh JF, Soos JG, Erb SR. At what price, glory? Severe cholestasis and acute renal failure in an athlete abusing stanozolol. *CMAJ* 1994;151:791-3.
21. Evely R, Williams R, Triger DR, Milnes J, Low Beer T. Severe cholestasis associated with stanozolol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:612-3.
22. Habscheid W, Abele U, Dahm HH. Anabolic steroids as a cause of severe cholestasis and renal failure in a body builder. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 1999;124:1029-32.