

LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS (DILI) SECUNDARIO AL USO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS

DRUG-INDUCED HEPATIC INJURY (DILI) SECONDARY TO THE USE OF ANABOLIC STEROIDS

Médicos residentes: Juan Daniel Díaz García¹, Patricia Elvira Sánchez Valencia¹, Rigel García García³.
Médicos adscritos: Alfredo Torres Vilorio¹, Jacqueline Córdova Gallardo², Aldo Torre Delgadillo⁴.

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González- Ciudad de México.
2. Servicio de Hepatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González- Ciudad de México.
3. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Dr. Manuel Gea González - Ciudad de México.
4. Servicio de Hepatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán – Ciudad de México.

Correspondencia

Dr. Juan Daniel Díaz García

Dirección: Calzada de Tlalpan 4800, Belisario Domínguez Sección 16, 14080 Tlalpan, CDMX, México.

Teléfono: +52 55 34133330

Correo electrónico: judan_digar@hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad hepática inducida por fármacos (DILI) es una condición poco frecuente; sin embargo, explica el 40%-50% de las insuficiencias hepáticas agudas. Su patrón es colestásico en un 20%-40%. Sus manifestaciones van desde las alteraciones bioquímicas en ausencia de síntomas, hasta la insuficiencia hepática aguda y el daño hepático crónico. El diagnóstico es de exclusión basado en evidencia circunstancial.

Caso clínico: Se presenta un caso de un paciente masculino de 38 años de edad, con antecedente de uso de esteroides anabólicos por vía intramuscular durante 31 días, presentando cuadro clínico caracterizado por ictericia mucotegumentaria y prurito generalizado, con los siguientes laboratorios Bilirrubina total 33.87 mg/dL, Bilirrubina directa 26.41 mg/dL, ALT49 IU/L, AST 65 IU/L, GGT 60 IU/L y Fosfatasa alcalina 207 IU/L.

Tras haber descartado diferentes causas de colestasis con pruebas analíticas especiales como con estudios de imagen sin alteraciones, se realizó biopsia percutánea de tejido hepático con reporte de colestasis intracitoplasmática y canalicular. Durante su hospitalización se inició manejo específico con adecuada evolución clínica durante 5 días de estancia intrahospitalaria.

Conclusiones: La información sobre el desenlace de la presentación colestásica es limitada, la literatura reciente muestra que entre el 5% al 13% de estos pacientes desarrollan enfermedad hepática crónica y que entre el 5% al 14% mueren o requieren trasplante por esta causa.

Es un problema clínico complejo de predecir, diagnosticar y tratar. Cuando se han descartado otras causas de hepatopatía y/o colestasis intrahepática debe sospecharse e investigarse.

Palabras clave: *DILI, Insuficiencia hepática aguda, Colestasis, Esteroides anabólicos.*

ABSTRACT

Background: Drug-induced liver disease (DILI) is a rare condition; however, it accounts for 40% -50% of acute liver failure. Its pattern is cholestatic by 20% -40%. Its manifestations range from biochemical alterations in the absence of symptoms, to acute liver failure and chronic liver damage. The diagnosis is of exclusion based on circumstantial evidence.

Clinical case: We present a case of a 38-year-old male patient with a history of anabolic steroid use intramuscularly for 31 days, presenting a clinical picture characterized by mucotegumentary jaundice and generalized pruritus, with the following laboratories Total Bilirubin 33.87 mg / dL, Direct Bilirubin 26.41 mg / dL, ALT49 IU / L, AST 65 IU / L, GGT 60 IU / L and Alkaline Phosphatase 207 IU / L.

After having ruled out different causes of cholestasis with special analytical tests as with imaging studies without alterations, a percutaneous biopsy of liver tissue was performed with a report of intracytoplasmic and canalicular cholestasis. During his hospitalization, specific management was started with adequate clinical evolution during 5 days of in-hospital stay.

Conclusions: The information on the outcome of cholestatic presentation is limited, recent literature shows that between 5% and 13% of these patients develop chronic liver disease and that between 5% and 14% die or require a transplant for this cause.

It is a complex clinical problem of predicting, diagnosing and treating. When other causes of hepatopathy and / or intrahepatic cholestasis have been ruled out, it should be suspected and investigated.

Key words: *DILI, Acute liver failure, Cholestasis, Anabolic steroids.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática inducida por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés [Drug Induced Liver Injury]) es una causa poco frecuente de este tipo de enfermedad en la población general, dando cuenta de menos del 1% de los pacientes hospitalizados con ictericia^{1,2}. Sin embargo, esta entidad explica entre el 40%-50% de las causas de insuficiencia hepática aguda^{3,4}, y se estima que a los 6 meses del inicio del cuadro clínico, 1 de cada 10 pacientes muere o requiere trasplante hepático, y 1 de cada 5 desarrollan enfermedad hepática crónica⁵.

Se han definido 3 patrones de lesión de DILI: colestásico, hepatocelular y mixto. El primero se caracteriza por una elevación de la fosfatasa alcalina (FA) 2 veces mayor del límite superior normal y/o un R menor o igual de 2, siendo R la relación entre ALT y FA, (Figura 1). El patrón hepatocelular se define como ALT 2 veces mayor del límite superior normal y/o R mayor de 5; y el patrón mixto es ALT 2 veces mayor del límite superior normal, con R entre 2 y 5^{6,7}.

El 20%-40% de los casos de DILI se presentan con patrón colestásico, en comparación con un 40%-78% para el hepatocelular y un 12%-20% para el mixto⁸⁻⁹; la presentación colestásica, a pesar tener una mejor tasa de supervivencia en general, tiene también menos tasa de progresión favorable del perfil bioquímico hepático y mayor riesgo de desarrollo de enfermedad hepática crónica¹⁰.

CASO CLÍNICO

Masculino de 38 años con antecedente de hipertensión arterial sistémica en tratamiento con Bisoprolol 5 mg cada 24 horas, etilismo de 15 años de evolución con 21.6 gr/día de alcohol y aplicación intramuscular de esteroides anabólicos a base de Testosterona 250 mg, Nandrolona 100 mg y Stanozolol 50 mg, 1 ampolleta cada semana, durante 31 días.

Un día posterior al retiro de dichos fármacos, presentó cuadro clínico caracterizado por ictericia mucotegumentaria, prurito generalizado y náuseas. A su ingreso a la unidad de urgencias presentó signos vitales dentro de los parámetros normales, a la exploración física ictericia, sin asterixis, dolor abdominal a nivel de hipocondrio derecho EVA 5/10. Se solicitaron laboratorios, dentro de los cuáles destacaron: Bilirrubina total 33.87 mg/dL (0.1 – 1.0), Bilirrubina directa 26.41 mg/dL (0.1 – 0.25), ALT 49 IU/L (10 – 40), AST 65 IU/L (15 – 41), GGT 60 IU/L (9 – 40) y Fosfatasa alcalina 207 IU/L (38 -126). Se realizó USG de hígado y vías biliares sin evidenciar dilatación de la vía biliar, vasculatura permeable, morfología hepática normal y colangiorresonancia magnética sin alteraciones. Se solicitaron pruebas analíticas especiales como parte del abordaje de una colestasis donde se reportaron: Serología de virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC y VHE) negativos, Citomegalovirus y Virus de Epstein Barr negativos. Perfil serológico de hepatopatías autoinmunes con reporte de ANAS (IFI), Anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos anti- músculo liso y anti LKM1 negativos.

Ante la sospecha de un DILI secundario a la aplicación de esteroides anabólicos, se calculó el valor R en 0.27, indicando un patrón de lesión colestásico. Se realizó biopsia percutánea de tejido hepático con reporte de colestasis intracitoplasmática y canalicular acentuada de predominio perivenular, Zonas 2 y 3, (Figuras 2 y 3). Se calculó el puntaje de la escala de

CIOMS/RUCAM (por sus siglas en inglés, Roussel Uclaf Assesment Model ó Método de evaluación de causalidad Roussel Uclaf) de 9 puntos indicando un DILI definitivo.

Durante su hospitalización se inició manejo con Metilprednisolona 60 mg cada 24 horas con posterior dosis reducción con Prednisona, S-adenosylmetionina 500 mg cada 12 horas y Ácido ursodesoxicólico 15mg/kg/día dividido en tres tomas, con adecuada evolución clínica durante 5 días de estancia intrahospitalaria. Posterior al egreso su evolución fue favorable normalizando sus pruebas de función hepática 4 meses posteriores a la suspensión de los esteroides anabólicos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La información sobre la evolución de la presentación colestásica es limitada. La literatura actual muestra que entre el 5% al 13% de los pacientes con DILI colestásico desarrollan enfermedad hepática crónica y que entre el 5% al 14% mueren o requieren trasplante por esta causa¹⁻³.

A pesar de que la información epidemiológica sobre el efecto tóxico de los fármacos en el hígado es escasa, se sabe que la incidencia está aumentando de forma paralela a la introducción de nuevos medicamentos, al incremento de la esperanza de vida, la polimedicación y al uso cada vez más extendido de productos herbolarios. La lesión hepática inducida por drogas puede ser intrínseca o idiosincrática, siendo más común esta última^{4,5}.

Es un problema clínico complejo de predecir, diagnosticar y tratar. Cuando se han descartado otras causas de hepatopatía y/o colestasis intrahepática debe sospecharse e investigarse. Aunque no existe un examen o marcador que indique el diagnóstico absoluto de la enfermedad, se han desarrollado escalas y algoritmos que permiten valorar la probabilidad de DILI, y otras pruebas que por su complejidad y costo no son de uso rutinario. Por lo anterior, es principalmente un diagnóstico de exclusión basado en evidencia circunstancial.

El diagnóstico de certeza es complicado y la notificación por profesionales sanitarios de reacciones adversas a fármacos es escasa^{2,3}. Por lo que respecta a los esteroides anabólicos este problema de infranotificación es aún mayor, por tratarse de sustancias que a menudo se consumen sin prescripción médica.

Los esteroides anabólicos pueden ser de consumo oral o parenteral con muy pocas indicaciones aceptadas actualmente, como el angioedema hereditario, la enfermedad de Behçet y algunos casos de anemia aplásica. La hepatotoxicidad inducida por esteroides anabólicos es dosis dependiente y predecible. Las lesiones hepáticas por este fármaco que han sido descritas, han demostrado que puede inducir estrés oxidativo en los hepatocitos y, a altas dosis, ejercer un estímulo proliferativo^{4,5}. La forma de presentación más frecuente es la hepatitis colestásica, habiéndose descrito también otros tipos de lesiones asociadas a la utilización de altas dosis: colestasis pura o blanda, hepatitis colestásica aguda, lesión hepatocelular aguda y tumores hepáticos⁶.

La gravedad guarda relación con la dosis ingerida y la susceptibilidad individual; así como, con la existencia de hepatopatía subyacente y del consumo concomitante de alcohol o de otros hepatotóxicos. Con los esteroides anabólicos se han comunicado casos de insuficiencia hepática y renal secundario a colestasis intensa aunque con recuperación completa tras la retirada del fármaco. Los efectos del consumo crónico de estanozolol a dosis terapéuticas se han estudiado en pacientes con angioedema hereditario, en los que puede estar indicado el tratamiento durante años. Rara vez se alteraron las pruebas de función hepática durante el seguimiento, y en los pocos casos en los que se realizó biopsia hepática las lesiones fueron habitualmente leves¹⁰.

En el caso que presentamos el paciente presentaba ictericia severa, con elevación mínima de enzimas hepáticas, compatible con una colestasis pura. Hubo una clara relación temporal entre el inicio/fin del tratamiento y aparición/desaparición de los síntomas, respectivamente. Además, se excluyeron otras causas de daño hepático. Con todo ello y aplicando la Escala CIOMS RUCAM de valoración de hepatotoxicidad⁷, el caso obtuvo 9 puntos, lo que permite concluir como altamente probable o definitivo la hepatotoxicidad por consumo de dichos anabólicos. Además existe una página de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América (www.livertox.nih.gov) que nos describe casos de hepatotoxicidad de fármacos, así como el mecanismo del daño hepático que pueden ocasionar.

La biopsia hepática está indicada ante un diagnóstico dudoso, ausencia de datos en la literatura sobre el fármaco sospechoso o como valoración pronóstica en las formas crónicas⁸. La biopsia hepática de nuestro paciente mostró un patrón canalicular compatible con las características clínicas y bioquímicas que presentó, teniendo una adecuada evolución posterior a la suspensión de dichos esteroides anabólicos y el manejo anteriormente comentado en el caso clínico, con una mejoría clínica y bioquímica, con una reducción mayor al 50% de la bilirrubina total y fosfatasa alcalina en un período de 69 días y alcanzando parámetros normales 2 meses posteriores.

La principal medida terapéutica es la inmediata suspensión de cualquier tratamiento farmacológico no esencial ya que la continuación del fármaco responsable de la hepatotoxicidad podría determinar una mayor probabilidad de evolución fulminante o crónica^{6,7}. A pesar de que actualmente no existe ningún medicamento que mejore completamente la evolución de la enfermedad, puede instaurarse un tratamiento dependiendo del tipo de daño, que asociado a la suspensión del fármaco causante, pudieran mejorar la evolución de la enfermedad y disminuir la mortalidad⁷.

La N-acetilcisteína ha mostrado una cierta eficacia también en reducir la necesidad de transplante en la insuficiencia hepática aguda no relacionada con intoxicación por paracetamol, de origen variado a condición de que se administre en los grados iniciales de encefalopatía. Es posible que la N-acetilcisteína pudiera también ser útil para prevenir la progresión de la hepatotoxicidad hacia formas fulminantes. Los corticoides podrían emplearse con fundamento en pacientes con manifestaciones de hipersensibilidad pronunciadas. Recientemente, un agonista del receptor X Farnesoide, el ácido obeticólico que ha demostrado propiedades coleréticas y antifibroticas en modelos experimentales ha sido ensayado con éxito para mejorar los índices de citólisis y colestasis en pacientes

con cirrosis biliar primaria con respuesta deficiente al ácido ursodeoxicólico y podría ser, teóricamente también útil en pacientes con colestasis tóxica prolongada^{8,9}.

El uso de S-adenosylmetionina, como fue en el caso de nuestro paciente, tuvo una respuesta favorable en conjunto con el Ácido ursodesoxicólico. Donde se ha visto en cerca de 41 estudios que fueron incluidos en un metaanálisis para determinar la eficacia de la S-adenosylmetionina (SAME) en la disminución del prurito y los valores séricos de bilirrubina asociados a la colestasis, comparado con el placebo, que el tratamiento se asoció con una disminución significativa de los valores de bilirrubina. Otros resultados similares se han obtenido cuando se incluyeron 6 estudios en un metaanálisis para determinar la eficacia de la SAME en la disminución del prurito y los valores séricos de la bilirrubina asociados a la colestasis causada por motivos diversos¹¹.

En 2001, el Cochrane Hepato-Biliary Group analizó 8 ensayos clínicos sobre el tratamiento con SAME de la enfermedad hepática alcohólica que incluía a 330 pacientes. En este metaanálisis se descubrió que la SAME reducía la mortalidad total y la mortalidad relacionada al hígado. En este estudio, se administró 1.200 mg al día de SAME¹².

El pronóstico a largo plazo para DILI, en general, depende de la presentación clínica y bioquímica inicial del paciente, siendo los niveles de aminotransferasas, de bilirrubina total, la prolongación de tiempos de coagulación y la presencia de encefalopatía hepática los mayores predictores de mortalidad, siendo esta última del 10% en DILI colestásico^{8,9,10}. El interés de este caso radica en el abordaje para llegar al diagnóstico de DILI, el adecuado tratamiento y la buena evolución del paciente a pesar de los altos niveles de bilirrubina total al inicio.

Agradecimientos: A las Divisiones de Medicina Interna y de Anatomía patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” Ciudad de México, México.

Conflicto de interés: No existen conflictos de interés por parte del autor y coautores de este artículo.

REFERENCIAS

1. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950–966.
2. Khashab M, Tector AJ, Kwo PY: Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:66–73.
3. Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):519–31
4. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 2014;46:1323–30.
5. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489–498.
6. Maddur H, Chalasani N: Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:65–71.
7. Bjornsson ES, Jonasson JG. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2013;17(2):191–209.
8. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al: Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
9. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, et al: Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014;59:661–670.
10. Sánchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martínez-Benítez B, Torre A, Uribe M: Anabolic-androgenic steroids and liver injury. *Liver Int* 2008;28:278–282.
11. Agency for Healthcare Research and Quality. S-Adenosyl-L-methionine for treatments of depression, osteoarthritis, and liver disease. Evidence Report/Technology Assessment No 64 <http://www.ahrq.gov/clinic/tpsametp.htm>.
12. Rambaldi A, Gluud C. S-Adenosyl-L-methionine for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD002235.

MATERIAL GRÁFICO

$$R = \frac{\text{ALT (Paciente)} / \text{ALT (Límite superior normal)}}{\text{FA (Paciente)} / \text{FA (Límite superior normal)}}$$

Figura 1. Valor R para Patrones de DILI

ALT: Alanino aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina.

Díaz-García y col.

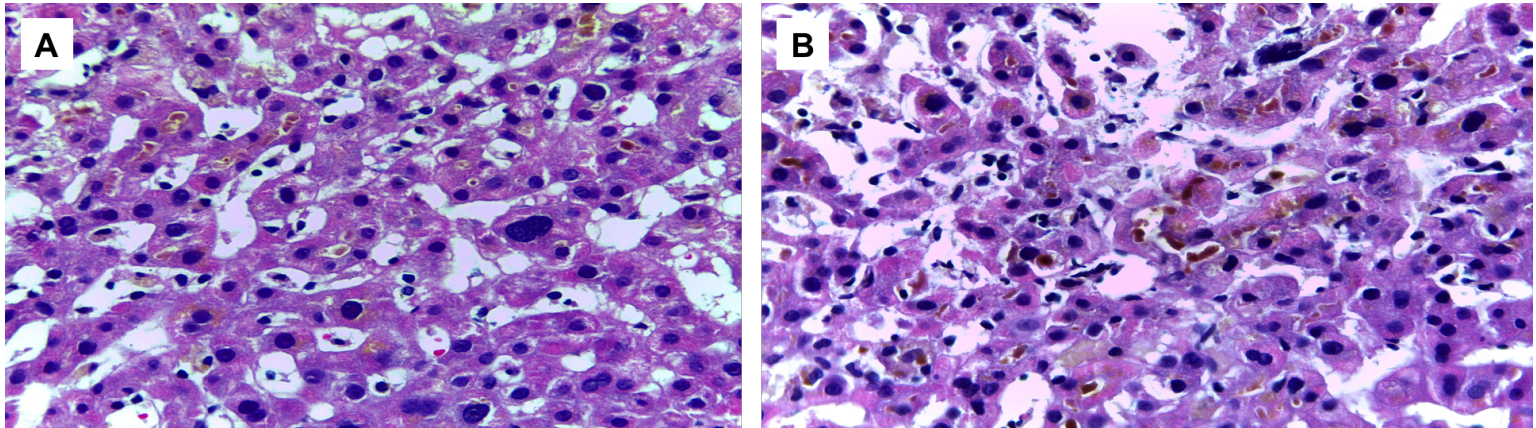


Figura 2. Biopsia Hepática: A. Dilatación sinusoidal con pigmento biliar intracitoplasmático. B. Lagos de pigmento biliar en canaliculos dilatados.

Díaz-García y col.

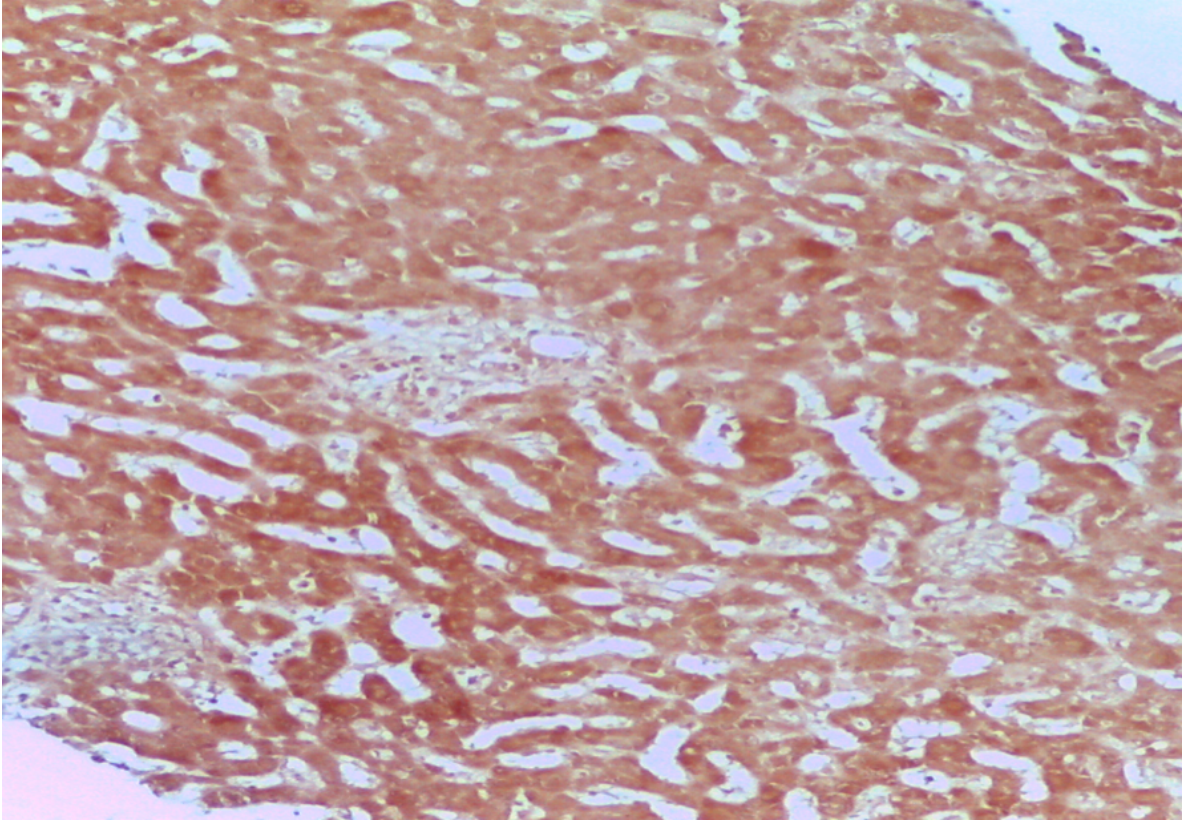


Figura 3. Biopsia Hepática: Tinción de Orceína negativa.
Díaz-García y col.

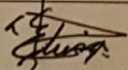
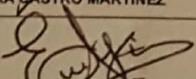
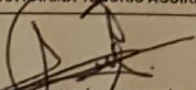
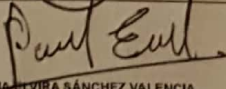
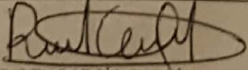
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE DATOS, FOTOGRAFÍAS E IMÁGENES CLÍNICAS PARA REPORTE DE CASO CLÍNICO

Fecha	10 DE DICIEMBRE DE 2018	
Institución	HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ	No Cédula Profesional
Jefe de Enseñanza	DRA. ELVIRA CASTRO MARTÍNEZ	4743490
Medico Titular del curso	DRA. ERIKA KARINA TENORIO AGUIRRE	5907191
Residente 01	JUAN DANIEL DÍAZ GARCÍA	10938965
Residente 02	PATRICIA ELVIRA SÁNCHEZ VALENCIA	9914351
Residente 03	RIGEL GARCÍA GARCÍA	9914359
Título del Caso Clínico	LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS (DILI) SECUNDARIO AL USO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS	

Por medio de la presente, los médicos residentes enlistados en este documento declaran haber informado al Médico Titular del Curso y Jefe de Enseñanza de la Institución sobre su intención de divulgar y hacer público el caso clínico de referencia.

Con propósitos puramente académicos y científicos, haciendo uso de la información que de forma verídica se ha referido: exámenes de laboratorio y demás estudios que han considerado pertinentes.

Se declara que El Jefe de enseñanza y el Profesor Titular del Curso han dado autorización para utilizar fotografías clínicas, estudios y datos utilizadas de manera profesional en el caso clínico de referencia para presentarse en el Premio Nacional de Residencias Médicas.

	Firmas
Jefe de Enseñanza	 DRA. ELVIRA CASTRO MARTÍNEZ
Medico Titular del curso	 DRA. ERIKA KARINA TENORIO AGUIRRE
Residente 01	 JUAN DANIEL DÍAZ GARCÍA
Residente 02	 PATRICIA ELVIRA SÁNCHEZ VALENCIA
Residente 03	 RIGEL GARCÍA GARCÍA

