

# **PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS Y TOXICIDAD HEPÁTICA**

**DRA. MIREN GARCIA CORTES**  
HOSPITAL UNIVERSITARIO  
VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA  
2019

23-24 de MAYO  
AULA MAGNA  
Facultad de  
Medicina.

XVIII

JORNADAS DE AVANCES EN

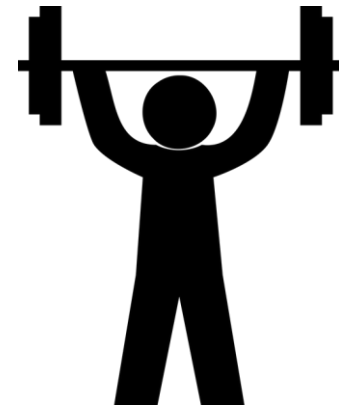
# HEPATOLOGIA

PROGRAMA  
DE DOCTORADO  
Biomedicina,  
Investigación Traslacional  
y Nuevas Tecnologías en Salud.

# HEPATOTOXICIDAD POR HIERBAS

## CLASIFICACIÓN PRODUCTOS

- El Registro español de hepatotoxicidad y el grupo DILIN separan los productos herbales y suplementos dietéticos de los indicados para el culturismo (bodybuilding o appearance and performance enhancement-APE).
- HTX con Fenotipo clínico diferente.



# PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

- Productos utilizados:
  - Esteroides anabolizantes
  - Moduladores de los receptores androgénicos no esteroideos (SARM)
  - Suplementos dietéticos legales (proteínas)
  - Suplementos contaminados: sustancias prohibidas en 12-58%<sup>1</sup>
- Consumo anabolizantes > 1% de la población en US<sup>2</sup>
- Diferentes puntos de venta:
  - Tiendas de fitness
  - Gimnasios
  - Entrenadores personales
  - Internet<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Martinez-Sanz JM, et al. *Nutrients* 2017;9:1093.

<sup>2</sup>Pope HG, et al. *Am J Addict* 2014;23:371-377.

<sup>3</sup>McBride JA, et al. *Am J Men's Health* 2018;12:1700-1704.

# PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

- Efectos: aumento tamaño y fuerza muscular.
- Derivados sintéticos de testosterona.
- Sustituciones químicas de la molécula de testosterona:
  - aumenta la potencia y duración del efecto.
  - > efecto anabolizante y < efecto andrógeno.
- La 17-alfa-alquilación permite la ingesta oral pero con mayor riesgo de toxicidad.
  - Metiltestosterona, Metandrosterolona, Oximetolona, Oxandrolona, Estanozolol



# ESTEROIDES ANABOLIZANTES

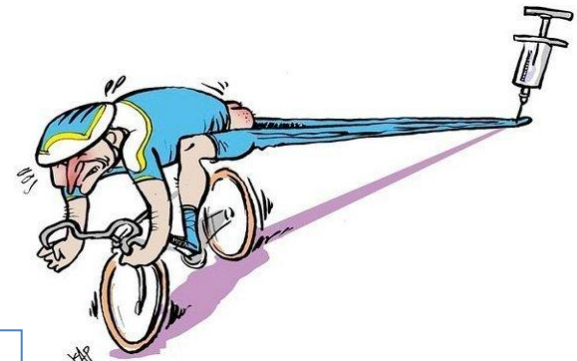
## Indicaciones médicas:

- Hombres con hipogonadismo 1º o 2º.
- Anemia aplásica
- Síndrome de inmunodeficiencia
- Caquexia

## Utilización fuera de ficha técnica:

- Mejoría del rendimiento deportivo
- Aumento masa muscular
- Mejoría psicológica

**Mejoría apariencia**



# Anabolic steroids detected in bodybuilding dietary supplements – a significant risk to public health

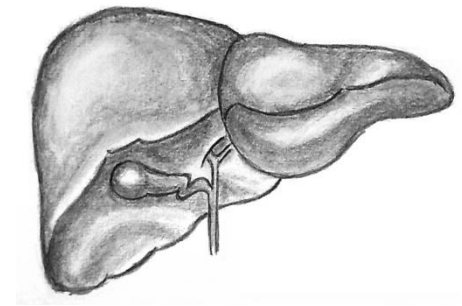
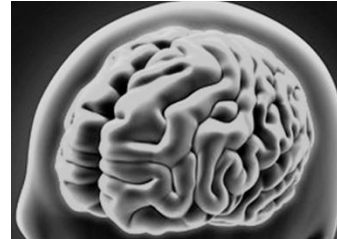
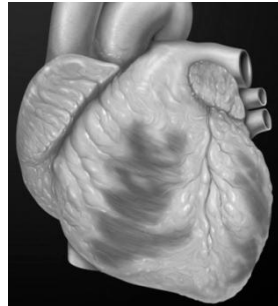
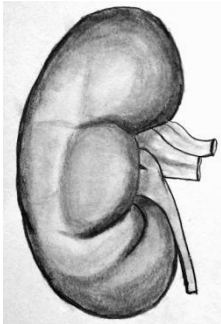
V. Abbate,<sup>a</sup> A. T. Kicman,<sup>b</sup> M. Evans-Brown,<sup>c</sup> J. McVeigh,<sup>d</sup> D. A. Cowan,<sup>b</sup> C. Wilson,<sup>e</sup> S. J. Coles<sup>e</sup> and C. J. Walker<sup>b\*</sup>

- Analizaron 24 productos vendidos en tiendas de fitness en Reino Unido.
- 23 contenían esteroides anabolizantes.
- 16 contenían esteroides distintos a los señalados en el etiquetado.
- 12 andrógenos detectados habían sido retirados del mercado en Reino Unido desde 1971.

# PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

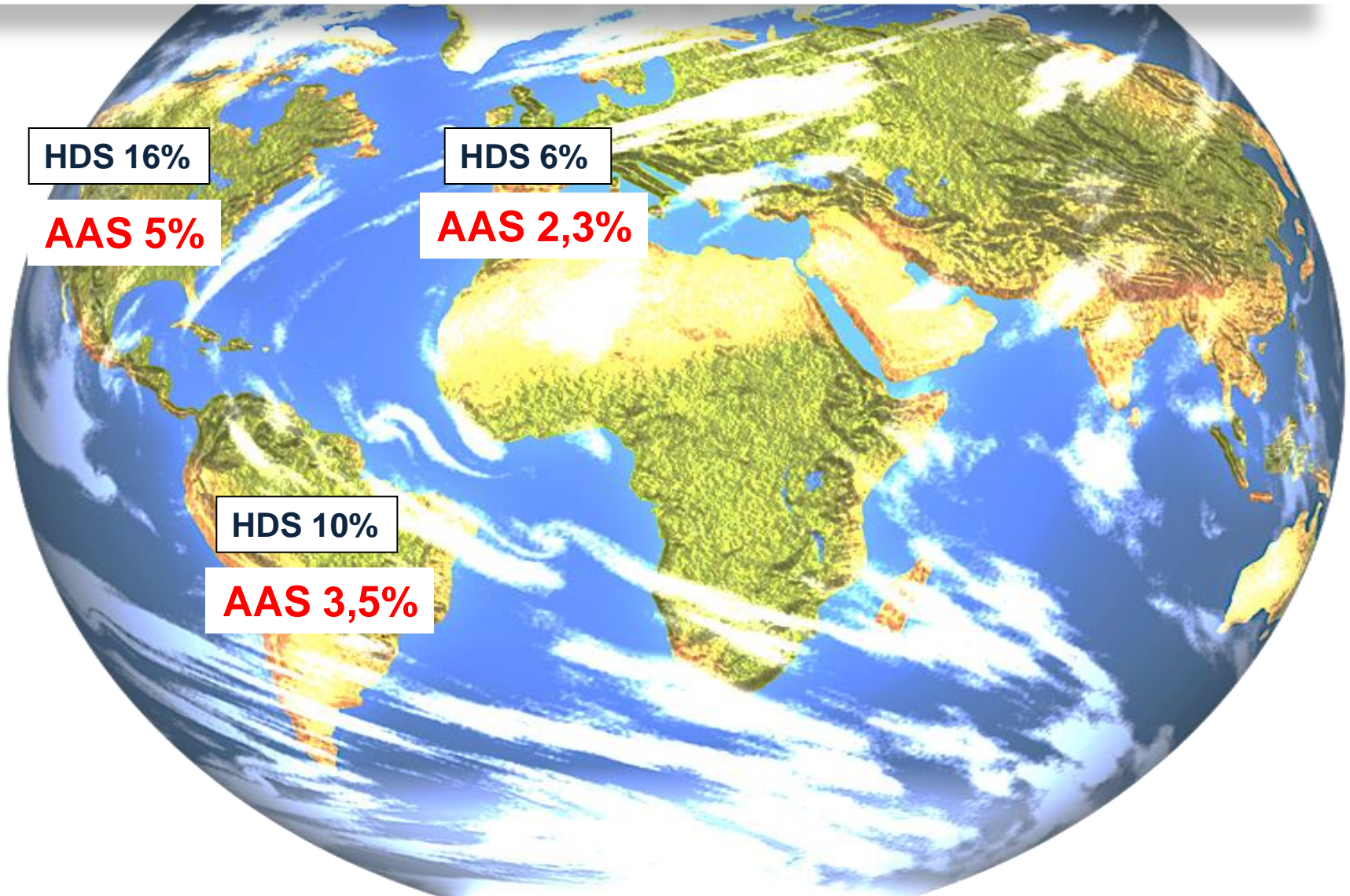
### EFFECTOS ADVERSOS





# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS


## ESTEROIDES ANABOLIZANTES





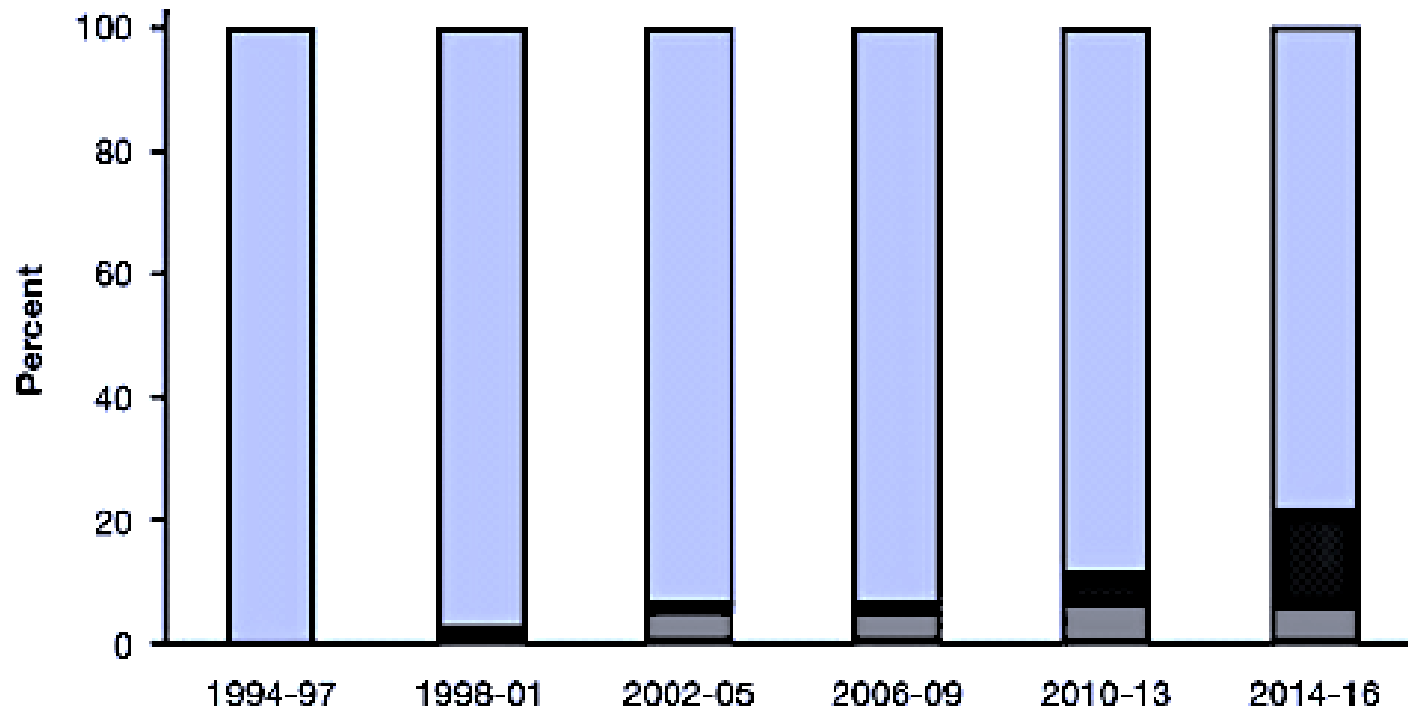
# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

 SPANISH DILI REGISTRY	HDS	Conventional medicines	AAS
<b>SPANISH DILI REGISTRY</b>			
<b>1994-1997</b>	0	109 (100%)	0
<b>1998-2001</b>	3 (1.5%)	196 (98%)	1 (0.5%)
<b>2002-2005</b>	8 (5%)	162 (94%)	2 (1%)
<b>2006-2009</b>	9 (5%)	179 (94%)	2 (1%)
<b>2010-2012</b>	8 (7%)	102 (89%)	4 (4%)
<b>2013-2015</b>	4 (6%)	56 (79%)	11 (15%)*
<b>Total</b>	32 (3.7%)	805 (94%)	20 (2.3%)
<b>SLATINDILI NETWORK</b>			
<b>2012-2015</b>	15 (7.5%)	178 (89%)	7 (3.5%)

# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

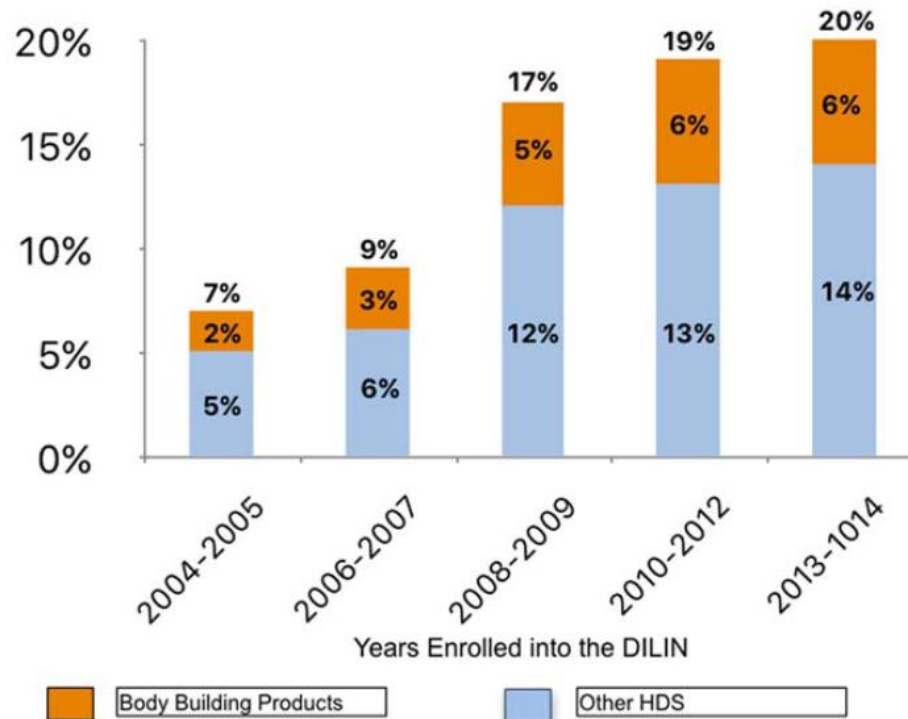
## ESTEROIDES ANABOLIZANTES



# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Aumento de HILI 7% a 20% ( $P < 0.001$ )



## Medidas reguladoras aplicadas a productos herbales por la EMA y la AEMPS

EPISDROL	metilepitiostanol	2013
EPISTANE		
TRIM FAST	sibutramine	2015

## Medidas reguladoras aplicadas a productos herbales por la FDA



Uprizing 2.0	Superdrol	2011
OxyElite Pro	FHA	2013

# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

- Tipos de daño hepático:
  - Colestasis
  - Hepatitis
  - Adenoma hepatocellular
  - Hepatocarcinoma
  - Peliosis hepatis
  - Esteatohepatitis de origen tóxico:
    - 12.6 % culturistas consumidores de anabolizantes vs 2.4 % no consumidores de anabolizantes

*Ishak KG, et al. Semin Liver Dis 1987.*

*Karasawa T, et al. Acta Pathol Jpn 1979.*

*Turani H, et al. Isr J Med Sci 1983.*

*Schwingel PA, et al. Liver Int 2011; 31(3): 348-53*



**HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR  
DEPORTISTAS  
ESTEROIDES ANABOLIZANTES**

---

**ICTERICIA PROLONGADA**

## Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids

Características principales:

- ✓ **Hombres jóvenes** (32 años)
- ✓ **Hospitalización** (68%)
- ✓ **Daño hepatocelular** (60%)
- ✓ **Ictericia** (92%)

## Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids

<b>Latencia (meses)</b>	1,63 meses	7-338 días
<b>Andrógenos implicados</b>		
Estanozolol	17	68%
Mestaterona	1	4%
Metilepitostanol	7	28%
<b>Ictericia</b>	23	92%
<b>Analítica al inicio (xVSN)</b>		
ALT	14	1,2-142
AST	6,3	1,3-53
FA	1,3	0,1-2,3
Bilirrubina	12	1,8-28
<b>Patrón de daño</b>		
Colestático	10	40%
Mixto	0	0%
Hepatocelular	15	60%
<b>Disfunción renal</b>	6	24%
<b>Tiempo de resolución</b>		
Días resolución (media)	151	(76-218)

## Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids

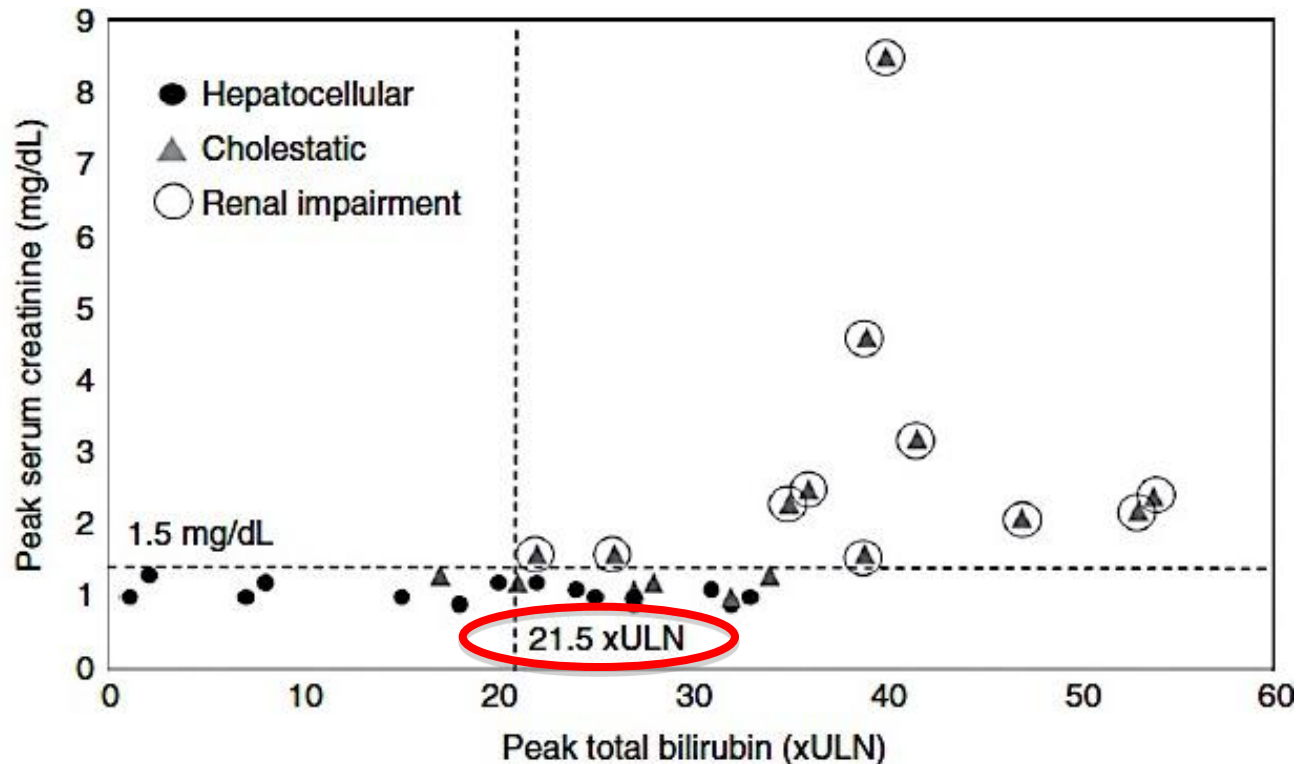
Drug class	n	Mean peak TBL ( $\times$ ULN)	Mean peak ALT ( $\times$ ULN)	Mean peak ALP ( $\times$ ULN)
<b>Hepatocellular</b>				
Androgenic anabolic steroids	15	21.4*	19.4†	2.0
NSAIDs	61	7.5	25.3	1.7
Anti-infectives¶	101	8.5	29.9	1.3
Amoxicillin–clavulanate	83	8.4	23.6	1.8
Cardiovascular drugs	56	5.4	24.6	1.5
Anti-neoplastic agents	46	8.4	22.6	1.3
Nervous system drugs (CNS)	98	6.8	34.8	1.5
Herbal/dietary supplements (HDS)	28	11.0	42.0	1.5
<b>Cholestatic</b>				
Androgenic anabolic steroids	10	32.5†	4.6	2.2§
NSAIDs	36	10.0	5.3	3.4
Anti-infectives¶	42	9.0	6.8	3.2
Amoxicillin–clavulanate	115	10.4	10.3	3.2
Cardiovascular drugs	42	7.8	8.3	5.1
Anti-neoplastic agents	22	7.1	7.1	5.3
Nervous system drugs (CNS)	29	6.2	5.9	3.1

	Spanish–Latin-American DILI Registry (2013) (n = 25)	Kafrouni <i>et al.</i> <sup>13</sup> (n = 2)	Shah <i>et al.</i> <sup>14</sup> (n = 5)	Krishnan <i>et al.</i> <sup>12</sup> (n = 3)
<b>Demographics</b>				
Age, mean years (range)	32 (20–49)	35 (31–40)	25 (20–33)	30 (21–38)
Male, n	25	2	5	3
<b>Compound, n (%)</b>				
Stanozolol	17 (68)	–	–	–
Methasterone	1 (4)	2 (100)	5 (100)	1 (33)
Methylepithiostanol	7 (28)	–	–	–
Dehydroepiandrosterona	–	–	–	1 (33)
Desoxymethyltestosterone	–	–	–	1 (33)
<b>Clinical information</b>				
Jaundice, n (%)	23 (92)	2 (100)	5 (100)	3 (100)
Hospital admission, n (%)	17 (68)	1 (50)	–	3 (100)
Renal dysfunction, n (%)	6 (24)	1 (50)	2 (40)	2 (66)
Duration of therapy, median days (range)	49 (16–338)	35 (28–42)	30 (15–120)	42 (28–56)
Time to onset, median days (range)	49 (14–338)	45 (21–70)	30 (15–90)	56 (28–98)
<b>Type of liver injury, n (%)</b>				
Hepatocellular	15 (60)	–	1 (20)	1 (33)
Cholestatic	10 (40)	2 (100)	4 (80)	2 (67)
<b>Severity, n (%)</b>				
Mild	2 (8)	–	–	–
Moderate	16 (64)	1 (50)	3 (60)	2 (67)
Severe	7 (28)	1 (50)	2 (40)	2 (66)
<b>Laboratory parameters at DILI recognition, mean ×ULN (range)</b>				
TBL	12 (1.8–28)	36 (31–42)	16 (5.8–32)	9.3 (8–10)
AST	6.3 (1.3–53)	4.8 (1.5–3.3)	2.2 (1.1–4.9)	–
ALT	14 (1.2–142)	4.5 (1.5–7.5)	2.4 (1.4–3.8)	–
ALP	1.3 (0.1–2.3)	3.3 (3.1–3.5)	1.5 (0.9–1.8)	–
<b>Outcome</b>				
Resolution, mean days (range)*	151 (76–218)	56	87 (59–121)	85 (75–90)
Cases with resolution data, n (%)				

*Robles-Diaz M, et al. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 116–125.*



## Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids



Modelo de regresión logística:

✓ **Interacción entre pico BT y daño colestásico se asocia a AKI**

[OR 1.26 (95% CI: 1.035–1.526); P = 0.021],

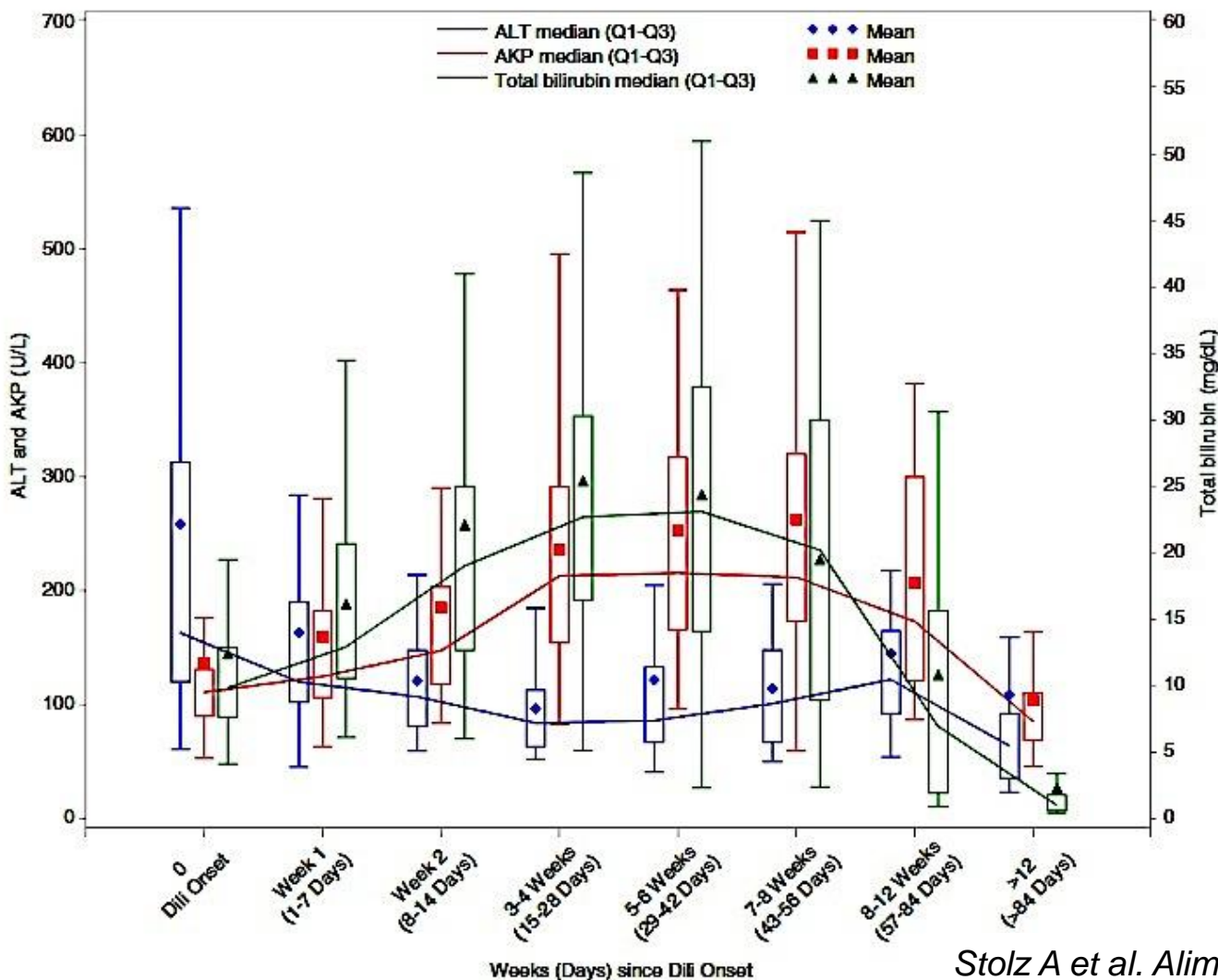
✓ **Mejor punto de corte para la predicción de AKI: BT 21.5 (AUROC 0.92).**

## Severe and protracted cholestasis in 44 young men taking bodybuilding supplements: assessment of genetic, clinical and chemical risk factors



<b>Sexo</b> (masculino)	44	100%
<b>Edad</b> (años)	31.5	21-59
<b>Latencia</b> (meses)	2.5	0.45-15.5
<b>Signos and síntomas</b>		
Ictericia	44	100%
Prurito	37	84%
Dolor Abdominal	26	59%
Nausea<	27	61%
<b>Analítica al inicio</b>		
ALT (U/L)	169	61-1254
AST (U/L)	82	38-278
Alk Phos (U/L)	111	53-461
Bilirubin (mg/dL)	9.8	4.1-45.7
<b>Patrón de daño</b> (n = 42) R		
Colestático	12	29%
Mixto	13	31%
Hepatocelular	17	41%

# Severe and protracted cholestasis in 44 young men taking bodybuilding supplements: assessment of genetic, clinical and chemical risk factors



**T<sup>0</sup> resolución  
(Br<2,5)  
3 meses**

## Severe and protracted cholestasis in 44 young men taking bodybuilding supplements: assessment of genetic, clinical and chemical risk factors



### Cronicidad

6 m (n = 31)	4	39%
12 m (n = 12)	2	50%
24 m (n = 2)	2	100%

### Biopsia hepática (n 22)

Mixto	17	77%
Colestasis aguda	4	18%
Ductopenia	0	0%
Esteatosis	2	10%
>Fibrosis leve	0	0%
Peliosis	1	5%

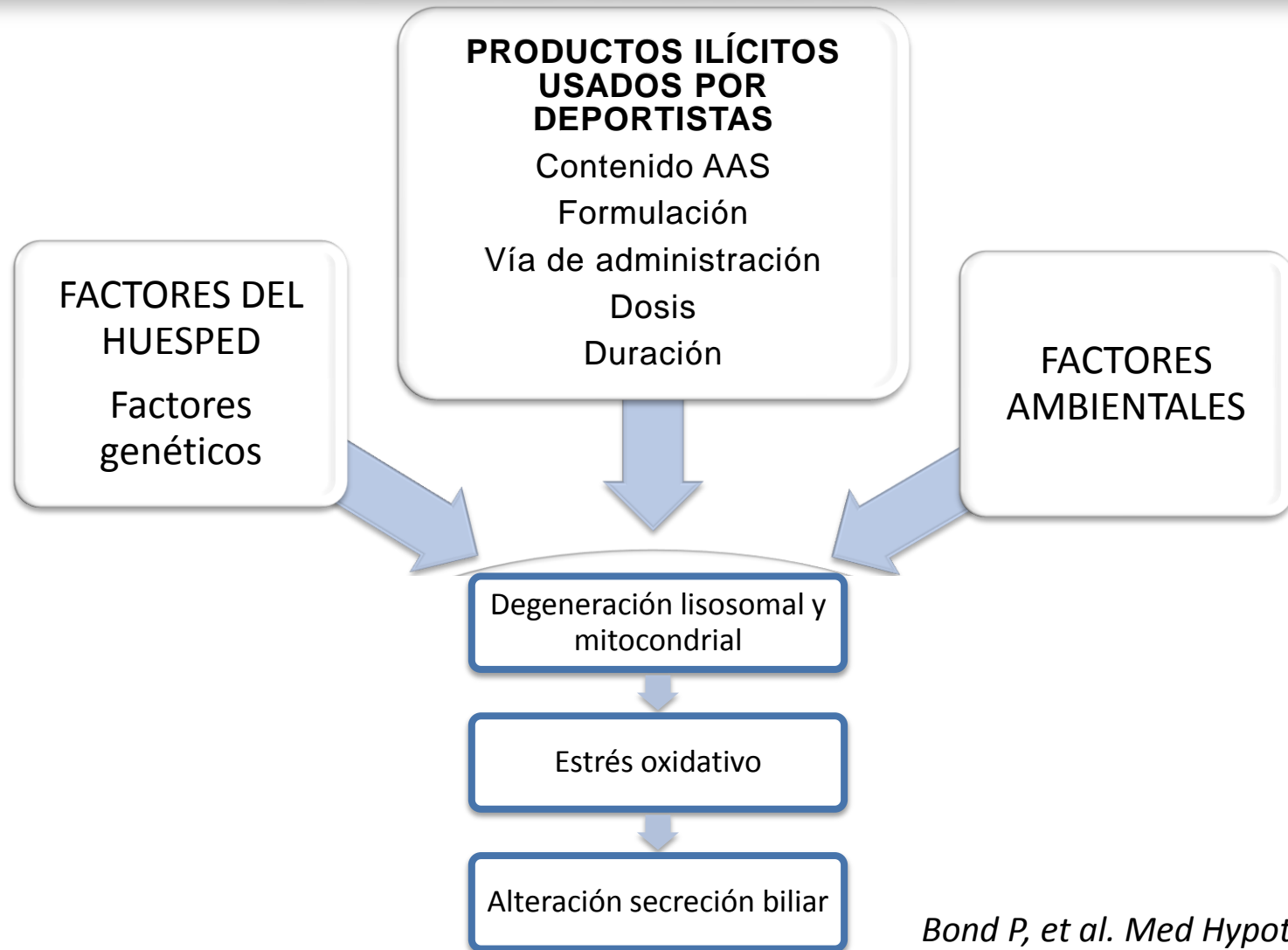
**Creatinine >1.5 mg/dL** 6 14%

### Severidad

1 (leve, anictérico)	0	0%
2 (moderado, ictericia)	10	23%
3 (moderado, hospital)	25	57%
4 (severo, fallo orgánico)	9	21%
5 (fatal o THO)	0	0%

# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES





## Severe and protracted cholestasis in 44 young men taking bodybuilding supplements: assessment of genetic, clinical and chemical risk factors



Subject	Genetic ancestry	Genetic dataset	Gene	Variant (amino acid position)	Variant (chromosomal position)	gnomad MAF <sup>21,a</sup> (%)	Polyphen Humdiv Prediction <sup>22</sup>
5	Eur	Chip	ABCB11	E297G	2-169847329-T-C	0.04	Probably damaging
7	Eur	Chip	ABCB11	I206V	2-169850388-T-C	0.00	Benign
11	Eur	WGS	ATP8B1	D70N	18-55373793-C-T	0.44	Probably damaging
13	Eur	WGS	ATP8B1	N45T	18-55398906-T-G	0.75	Possibly damaging
18	Eur	WGS	ABCB4	R590Q	7-87060844-C-T	0.68	Probably damaging
30	Eur	WGS	ATP8B1	D70N	18-55373793-C-T	0.44	Probably damaging
39	Eur	Chip	ABCB11	E297G	2-169847329-T-C	0.04	Probably damaging
41	AA	WGS	ABCB11	V1112I	2-169787252-C-T	0.02	Probably damaging

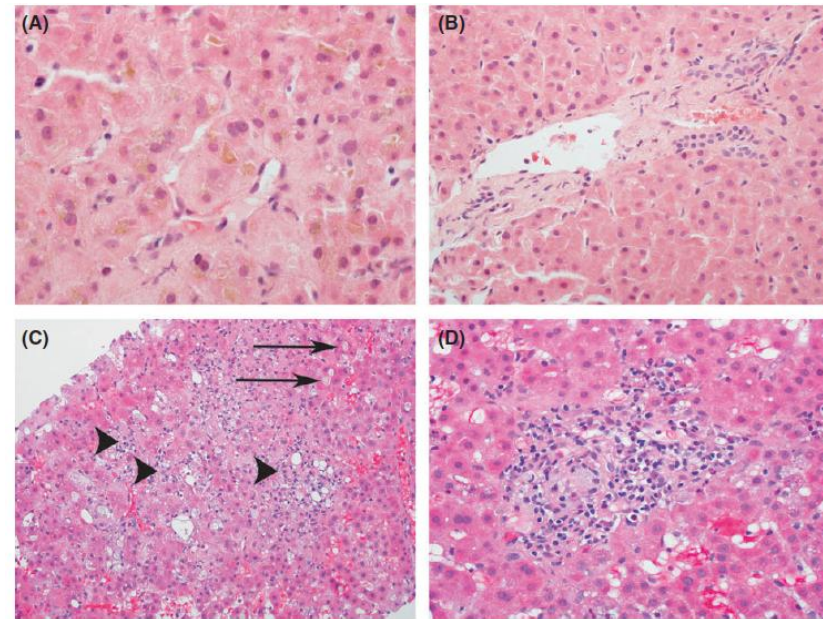
Eur indicates European, AA indicates African American; Chip indicates Illumina HumanExome chip, WGS indicates whole genome sequencing; <sup>a</sup>MAF is reported for non-Finnish Europeans for all cases except for the variant found in an African American patient, where the MAF reported is for Africans.

No evidencia de nuevas variantes genéticas.  
20% Mutaciones en **ABCB11** (BSEP) > controles

# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

- ✓ Daño hepatocelular (R>5)
- ✓ Aumento marcado de bilirrubina de lenta resolución.
- ✓ Prurito.
- ✓ Riesgo aumentado de IRA.
- ✓ AP: Colestasis
  - ✓ Sin daño hepatocitos
  - ✓ Sin ductopenia.
  - ✓ Ausencia de fibrosis significativa
- ✓ Mecanismo desconocido.



# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

- El diagnóstico es de exclusión.
- No existen test diagnósticos ni biomarcadores.
- Dificultades añadidas:
  - ✓ Creencia inocuidad
  - ✓ Pacientes niegan y no admiten ingesta productos ilegales.
  - ✓ Productos combinados
  - ✓ Falta y Errores etiquetado
  - ✓ Contaminación

# PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

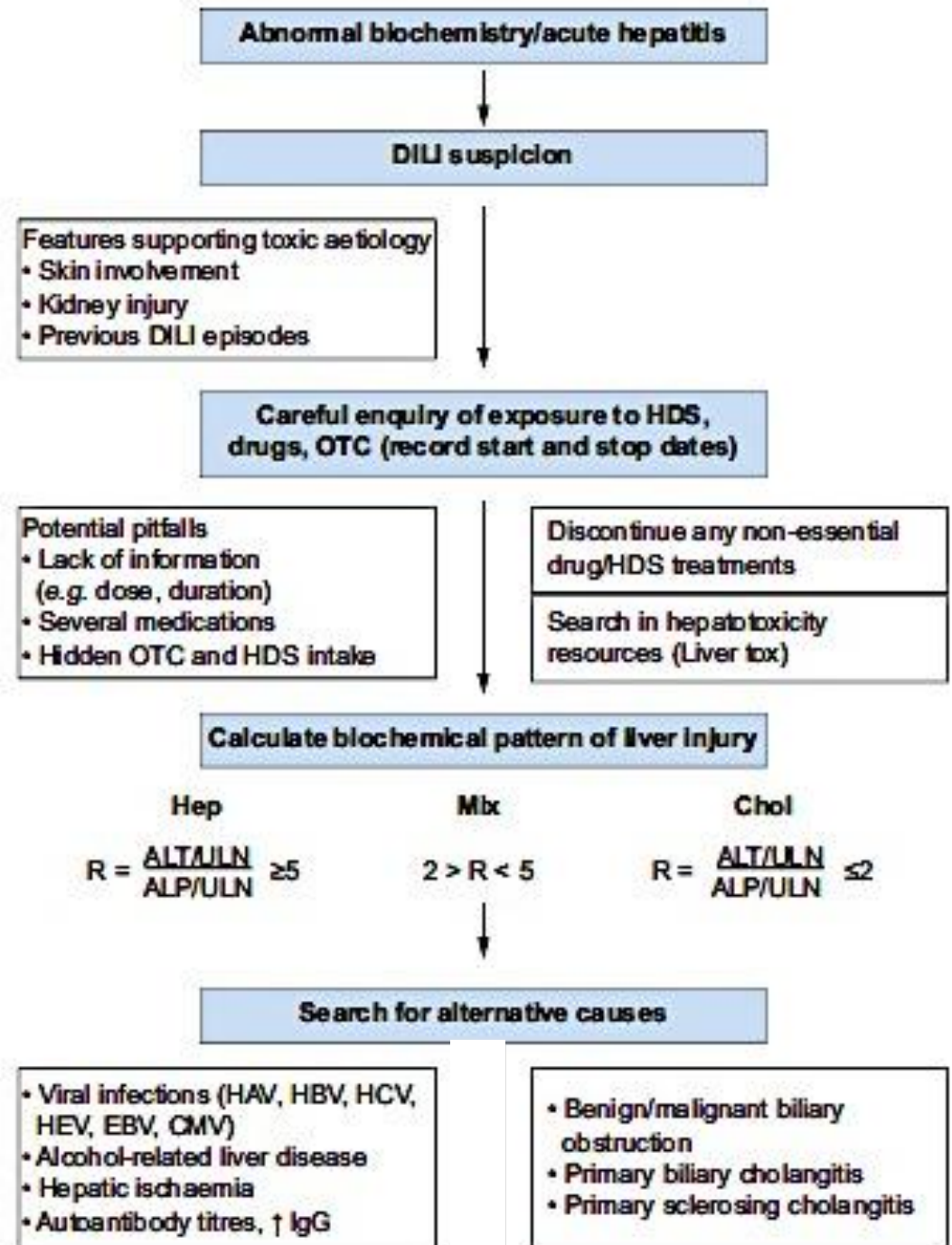
## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

- Análisis de 272 suplementos herbales y dietéticos: 51% mal etiquetados.



Category	HDS With Labels (n)	Mislabeled HDS (n [%])
General health	53	26 (49%)
APE	46	37 (80%)
Weight loss	36	26 (72%)
Gastrointestinal symptoms	22	9 (41%)
Energy boosters	5	3 (60%)
Sexual enhancers	4	4 (100%)
Miscellaneous/Unknown	106	35 (33%)
Total	272	140 (51%)

# ALGORITMO DIAGNÓSTICO



EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol (2019),

# HTX POR PRODUCTOS ILÍCITOS USADOS POR DEPORTISTAS

## ESTEROIDES ANABOLIZANTES

- Fenotipo distintivo.
- Detección de anabolizante en orina.
- Detección del fármaco en sangre (Inhibidores aromatasa C-19).
- Valoración respuesta endocrina
  - Disminución FSH.
  - Disminución LH.
  - Cambio radio epitestosterona/testosterona.
  - Cambio radio C13/C12 en orina.

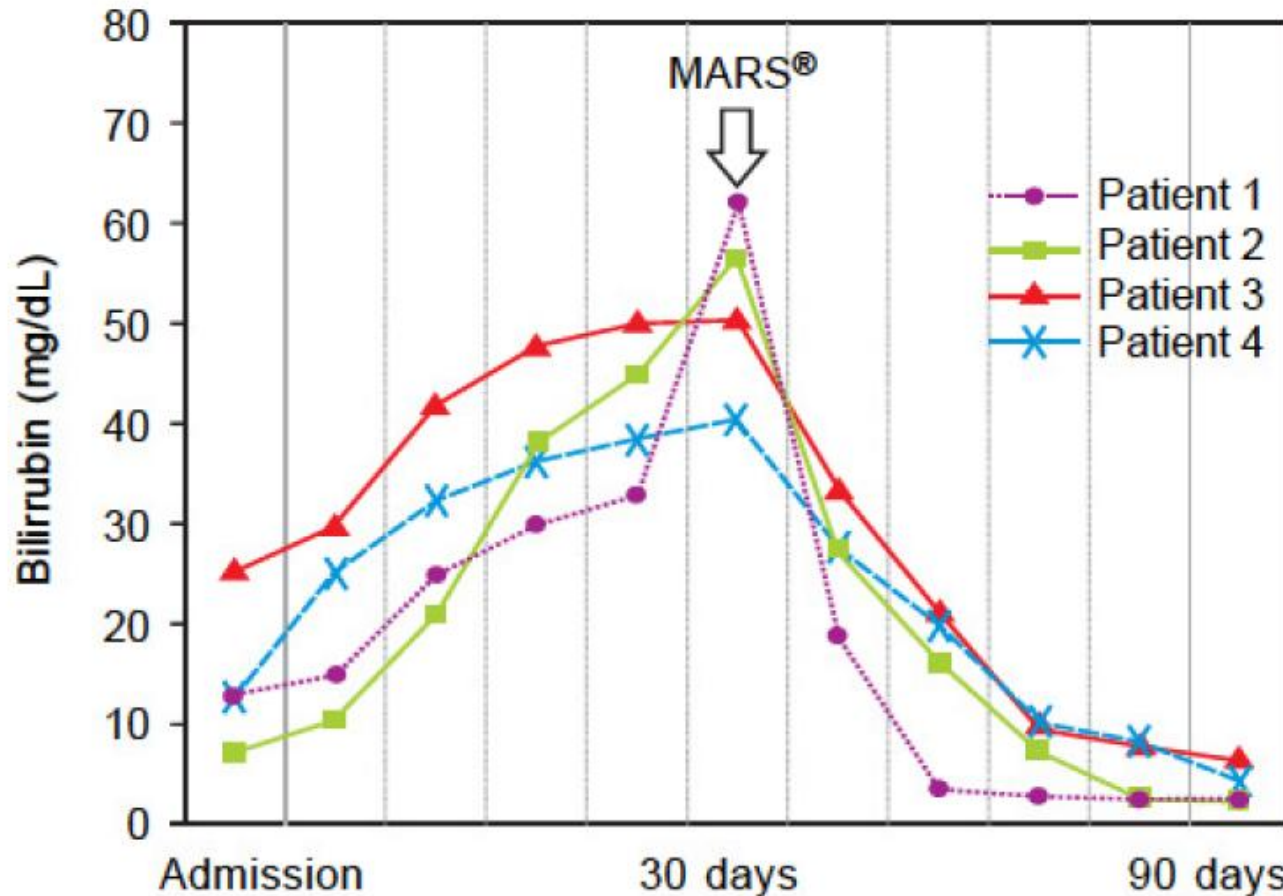
# TRATAMIENTO

- **SUSPENSIÓN DEL AGENTE CAUSAL Y TRATAMIENTO DE SOPORTE.**
- Tratamiento del prurito.
- Los esteroides, la colestiramina y el AUDC : beneficio mínimo.
- Casos aislados de tratamiento con N-Acetilcisteína.
  
- **TRATAMIENTO NEFROPATIA**
  - El tratamiento no es específico y es básicamente de sostén.
  - Diálisis para el tratamiento del FRA.



# TRATAMIENTO

## SISTEMA DE SOPORTE HEPÁTICO MOLECULAR ABSORBENT ALBUMIN DYALYSIS



# CONCLUSIONES

- La detección de hepatotoxicidad por productos ilícitos que contienen anabolizantes está aumentando.
- Más frecuente en hombres jóvenes.
- Fenotipo diferente a la HTX inducida por otros fármacos o productos herbales: aumento importante de bilirrubina independientemente del tipo de daño hepático.
- Predominio del daño tipo hepatocelular.
- El daño colestásico con mayor ictericia se asocia a enfermedad renal aguda.
- Resolución lenta.
- Buen pronóstico: no casos fatales ni lesiones crónicas.

*Gracias por su atención*

