

## de farmacovigilancia

► En este número:

## RIESGOS PARA LA SALUD DEL USO NO TERAPÉUTICO DE LOS ESTEROIDES ANDROGÉNICOS ANABOLIZANTES

### Introducción y contexto

Los esteroides androgénicos anabolizantes (EAA) comprende un amplio grupo de sustancias que incluye a la testosterona y sus derivados sintéticos. Poseen doble acción farmacológica: anabolizante y androgénica. Se han sintetizado cientos de derivados, con dos intenciones fundamentalmente; mejorar las especiales características farmacocinéticas de la testosterona natural, con una semivida inferior a 10 minutos y un intenso efecto de primer paso hepático que imposibilita su administración vía oral; y por otro lado, maximizar los efectos anabolizantes y minimizar los efectos androgénicos; aunque esto no ha sido posible, puesto que ningún EAA esta carente de efecto virilizante (1).

Los distintos EAA proceden de tres diferentes modificaciones en la molécula de testosterona: La alquilación a nivel de la posición 17 (derivados 17 $\alpha$ alquilados) que permite la administración vía

oral diariamente y presentan mayor potencia anabolizante que androgénica. La esterificación del grupo 17 $\beta$ - OH con ácidos carboxílicos que aumenta su liposolubilidad y duración de acción, y que permite que se administre vía intramuscular semanalmente. Y un tercer grupo de otras alteraciones de la estructura anular, cuyo objetivo es retardar el índice de inactivación, aumentar su potencia o alterar el patrón metabólico. Algunos se pueden administrar por vía oral y otros por vía parenteral. También se pueden clasificar según sean sustratos de la aromataasa o no. Los EAA no aromatizables no presentan efectos estrogénicos al no ser metabolizados por dicha enzima en estrógenos (2).

El uso terapéutico de EAA está autorizado para muy escasas indicaciones médicas. Actualmente en España están comercializados como medicamentos los que se observan en la tabla 1([www.aemps.gob.es/cima/inicio.do](http://www.aemps.gob.es/cima/inicio.do))

**Tabla 1: Esteroides androgénicos anabolizantes comercializados en España**

P. Activo	Medicamento	Indicación terapéutica (Ficha técnica)
Metenolona enantato	Primobolan depot <sup>®</sup> ,	Enfermedades y estados que requieren un aumento de la síntesis de proteínas para mejorar el estado general del paciente, o para evitar daños resultantes de procesos catabólicos, tales como enfermedades consuntivas, caquexia, carcinoma avanzado de mama u órganos genitales en la mujer.
Estanozolol	Winstrol depot <sup>®</sup> (sin suministro desde 2015)	Desmejoramiento general, delgadez de diverso origen, anorexia rebelde, convalecencia, enf. crónicas y debilitantes. Síndromes nefróticos, asmáticos, artritis reumatoide; para contrarrestar el efecto catabólico de los cortisónicos. Coadyuvante en tto. De úlceras de decúbito, fracturas de lenta consolidación, osteoporosis, quemaduras extensas, períodos pre y postoperatorios. En pediatría, en retardos de crecimiento estatural y ponderal, en hipoevolutismos somáticos, en las distrofias y en la inmadurez.
Mesterolona	Proviron <sup>®</sup>	Terapia sustitutiva en hombres adultos con deficiencia androgénica o infertilidad masculina asociada a hipogonadismo masculino.
Testosterona	Itrogen <sup>®</sup> 2% gel, Reandron <sup>®</sup> , Textex <sup>®</sup> , Textex prologatum <sup>®</sup>	Terapia de sustitución de testosterona en el hipogonadismo masculino, cuando el déficit de testosterona ha sido confirmado mediante datos clínicos y pruebas bioquímicas
Danazol	Danatrol <sup>®</sup>	Endometriosis: Tratamiento de los síntomas asociados a endometriosis y/o reducir la extensión del foco endometrial. Danazol puede administrarse en tratamiento asociado a cirugía, o como terapia hormonal aislada, en pacientes que no respondan a otros tratamientos. Angioedema hereditario.

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: [cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso

Se desarrollaron para tratar el hipogonadismo, pero la observación de sus efectos anabólicos sobre la masa muscular en los varones a los que se le administraba, hizo que empezara su uso extraclínico y se generalizara su uso entre los deportistas, considerándose un serio problema en el deporte de competición e incluyéndose dentro de la lista de sustancias prohibidas en el deporte (3, 4).

Las vías de administración fundamentales son: oral, intramuscular y transdérmica. Los consumidores suelen combinarlos o asociarlos a dosis 10 a 100 veces mayor a las dosis terapéuticas, en tres tipos de patrones de administración: Cíclico, masivo o acumulativa y patrón piramidal. No existen datos comparativos disponibles acerca de la seguridad de uso ni de la hipotética eficacia de los distintos regímenes posológicos (5)

Por otra parte es importante resaltar que los usuarios de EAA combinan su empleo con el de otras sustancias de efecto anabólico (hormona del crecimiento, insulina) o con sustancias para minimizar los efectos adversos de los EAA (hormonas como la gonadotropina coriónica, antiestrógenos como tamoxifeno o clomifeno) , “protectores hepáticos”; así como cambios drásticos en los hábitos dietéticos incrementando la ingesta proteica y empleando preparados comerciales a base de aminoácidos y creatina o complejos multivitamínicos.

### **Prevalencia del uso no terapéutico**

Es difícil de estimar el uso no terapéutico o abuso de los EAA debido a sus características de “ilegalidad”, y la variabilidad según los métodos usados en los estudios para recoger la información (entrevistas, cuestionarios, online, etc).

Según un reciente metanálisis de 187 publicaciones, se estima una prevalencia media de 3.35% (6.4 en hombres y 1.6 en mujeres), siendo mayor en deportistas recreacionales (18.4%) que en atletas profesionales (13.4%) (6).

En Europa se estima una prevalencia de 3.8%, y en España a pesar de los escasos estudios, se estima que el 3.5% de los jóvenes han consumido alguna vez EAA, pudiéndose aumentar las cifras hasta un 12% en aquellos que entrenan en musculación (7,8).

Actualmente el uso de EAA ha traspasado las fronteras

del deporte profesional, desde un restringido grupo de deportistas de élite, culturistas y levantadores de pesas especialmente, hasta abarcar casi la totalidad de disciplinas deportivas, y está ganando adeptos entre los no practicantes de deportes de competición, es decir en la población en general. Situándose la edad media de inicio de consumo entre los 22 y 24 años (9).

Más preocupante aún es el uso por los adolescentes, cuyo objetivo principal puede consistir simplemente en la mejora de la apariencia física. Los jóvenes en especial los hombres se han vuelto cada vez más preocupados por su musculatura, esto se ha reflejado por una creciente prevalencia de “dismorfia muscular”, trastorno obsesivo-compulsivo de la imagen corporal recogido en DSM-5 caracterizado por una preocupación obsesiva por la apariencia muscular. En algunos estudios se ha recogido que 44-46% de los mismos reconocen que son usuarios de la toma de esteroide anabólicos (10-12).

Se puede considerar el uso de EAA con fines no terapéuticos como un problema de salud pública sobre todo en la población joven de países desarrollados: se consumen grandes cantidades de las mismas sin ningún tipo de control médico, y a edades cada vez más tempranas.

Además, las principales fuentes de EAA no se someten a controles oficiales, sino que se distribuyen a través de internet, redes sociales inmediatas al usuario (entrenadores, amigos, compañeros de trabajo).

A todo esto hay que añadir que a veces es un consumo inadvertido o no intencional, pues forman parte de la composición de suplementos alimenticio o suplementos herbales de venta libre que se usan para mejorar el rendimiento y la apariencia, habiéndose encontrado que de manera ilícita contienen EAA y que la información que aparece en la etiqueta sobre la composición no muestra dicha información. En España se ha visto que hasta el 13.8% de los suplementos que se venden a los deportistas pueden contener anabolizantes no incluidos en el etiquetado (7, 13). Por otra parte, cabe destacar que en los últimos 10 años el 6% de las notas de medicamentos ilegales de la AEMPS estaban relacionadas con la presencia ilícita de EAA. De entre ellas resaltar varias notas informativas emitidas por la Agencia en 2013 y

2014, en la que se procedía a la retirada de productos comercializados como complementos alimenticios que contenían en su composición metilepitiostanol (Episdrol, Epístane, Havoc) a raíz de notificaciones recibidas en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia de casos graves de colestasis hepática. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsoHumano/medIlegales/home.htm>

### **Reacciones adversas de los esteroides androgénicos anabolizantes**

Los EAA se han asociado a una gran variedad de reacciones adversas (RAM) sobre diferentes órganos o sistemas, en general bien conocidas por su uso en condiciones médicas. Pero la incidencia en los consumidores de EAA por razones no médicas que los utilizan en dosis masivas probablemente sea mayor que en los pacientes donde suelen ser bien tolerados. La realización de estudios sobre las reacciones adversas en usuarios de EAA tiene sus limitaciones metodológicas y éticas. En este sentido, como no es posible la realización de ensayos clínicos, la información científica disponible proviene de estudios observacionales retrospectivos, transversales, comunicación de casos y de estudios en animales (3,14,15).

Un alto porcentaje de los pacientes (88-96%) experimentan al menos una de las siguientes RAM: acné (40-54%), atrofia testicular (40-51%), estrías cutáneas (34%), ginecomastia (10-34%) y dolor en el sitio de inyección (36%) (1,5, 16).

Aunque la mayoría de las reacciones adversas son reversibles, algunas de las consecuencias para la salud pueden ser graves e irreversibles como la arterioesclerosis o la cardiomiopatía. Se han relacionado con mayor riesgo de muerte prematura, trastornos cardiovasculares, efectos psiquiátricos, supresión prolongada del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y posible efectos neurotóxicos a largo plazo (9,10). Tiene especial interés el cierre prematuro de epífisis óseas en niños y adolescentes, con la consiguiente detención del crecimiento, obteniendo una talla inferior a la normal y una maduración precoz del aparato reproductor (7).

### Sistema hormonal y reproductivo

La administración de EAA exógenos produce una inhibición del eje Hipotálamo-Hipofisario-Gonadal (HHG), y como consecuencia se produce una reducción de la producción intratesticular de testosterona; así como supresión de la espermatogénesis. Esto lleva a atrofia testicular, deficiencia de andrógenos y alteración de la fertilidad.

La deficiencia prolongada de andrógenos como resultado de la toma de EAA previa es una causa creciente de hipogonadismo hipogonadotrópico en hombres, el 20% tienen como antecedente la toma previa de EAA (3).

Estas alteraciones son reversibles tras el cese, sin embargo, tras largos periodos de abuso puede persistir hipogonadismo durante bastante tiempo (media de 6-24 meses), e incluso no restablecerse en algunos casos. La variabilidad depende de la duración y la intensidad del uso de EAA. Así, una duración más corta del uso, el uso de dosis más bajas, la edad más joven y los niveles de testosterona basales más altos pueden asociarse a una recuperación más rápida del eje HHG (7).

Estos efectos adversos están mediados a través de receptores androgénicos y vía aromatización de andrógenos a estrógenos, que inhiben potentemente el eje HHG y son responsables de la ginecomastia observada en hombres que toman EAA sobretodo los aromatizables.

En las mujeres se produce virilización con alteración de la voz, hirsutismo, hipertrofia clitoriana, atrofia mamaria, alteraciones de la libido, alteraciones menstruales incluido amenorrea con anovulación, alopecia androgénica. Algunos de estos efectos adversos pueden ser eventualmente irreversibles.

### Sistema cardiovascular

El consumo de EAA a largo plazo y dosis suprafsiológicas se ha relacionado con el desarrollo de patología cardiovascular, fundamentalmente por la información sobre casos aislados publicados y algunos estudios de cohortes. Se han descrito incluso casos mortales por eventos cardiovasculares como muerte súbita, arritmias, infartos agudos de miocardio y accidentes cerebrovasculares (3,14).

Por una parte, se han observado efectos directos sobre el miocardio y el sistema vascular, cambios estructurales (hipertrofia, fibrosis) y de elasticidad del miocardio y aorta que conllevan a disfunción sistólica y diastólica. Estos cambios pueden ser parcialmente reversibles si se suspende el uso de EAA, pero pueden también hacerse permanentes; parece que la alteración diastólica es menos reversible que la sistólica.

Igualmente se han detectado efectos indirectos, como la alteración del perfil sanguíneo y de la coagulación: alteraciones del hematocrito, de la agregación plaquetaria, incremento de la síntesis de factores de la coagulación, así como la aparición de dislipidemia (aumento de LDL, colesterol total y triglicéridos y disminución de HDL) incluso tras pocos meses de uso (3).

#### Sistema hepatobiliar

Los efectos adversos hepáticos relacionados con el uso de EAA son generalmente limitados a agentes orales 17 $\alpha$ -alquilados, y suelen aparecer tras 2-5 meses de tratamiento y revertir tras el cese. El abanico de presentación es amplio, desde alteraciones analíticas asintomáticas hasta cuadros de fallo hepático fulminante.

La ictericia es el síntoma más frecuente, las alteraciones analíticas más frecuentes son el aumento de bilirrubina, de GOT y de fosfatasa alcalina y la alteración anatomopatológica subyacente es la colestasis en los conductillos biliares de la porción central de los lobulillos hepáticos sin obstrucción en los conductos mayores, las células hepáticas muestran sólo cambios histológicos menores y permanecen viables (3).

La colestasis intrahepática producida por los EAA puede deberse a una alteración de la secreción hepatocitaria de bilirrubina, el mecanismo no está claro pero se piensa que los EAA podrían inhibir la proteína transportadora biliar como la ATP8B1/ABCB11, de forma similar a los casos de colestasis intrahepática benigna tipo 1 o 2. Está relacionado con la dosis y con la duración del uso de anabolizantes, aunque a veces también se ha asociado a reacción de hipersensibilidad independiente de la dosis, observándose en algunos casos infiltrados de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos en el tejido hepático (17).

Se ha observado también la aparición de tumores hepáticos tanto benignos como malignos y peliosis

hepática, una rara forma de dilatación sinusoidal. Los adenomas hepáticos raramente malignizan pero tienen riesgo de complicaciones como rotura espontánea o sangrado y pueden regresar tras el cese del consumo de anabolizantes (17).

En 2014, la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) alertó de que en los últimos 3 años se habían multiplicado por tres los casos de hepatitis causados por el consumo de anabolizantes ilegales según datos del registro nacional de toxicidad hepática. En una revisión realizada de los casos registrados en Spanish DILI (Drug-induced liver injury) Registry de los últimos veinte años (1994-2013) se observó que en los tres últimos años se registraron 15 casos de toxicidad hepática debido al consumo de anabolizantes (8% del total), mientras que en los quince años anteriores (entre 1994 y 2009) el número de casos fue de cinco (1% del total de casos). Todos fueron hombres sin patología previa con una media de edad de 32 años (rango 20-49 años) y el objetivo de uso de EAA era la ganancia de musculatura y mejora de apariencia física, siendo el EAA más frecuente implicado estanozol seguido de metilpitiostanol. Las cifras de bilirrubina fueron más altas y duraderas (independientemente del tipo de patrón de lesión) que los casos registrados en su base de hepatotoxicidad asociada a otros tipos de fármacos (17, 18).

En junio de 2017, la FDA también ha advertido sobre los riesgos de los productos para aumentar la musculatura que contienen esteroides o sustancias afines, especialmente sobre el daño hepático, señalando que los casos recibidos algunos fueron potencialmente mortales.

El diagnóstico de daño hepático por fármacos no suele ser fácil, se suele llegar como diagnóstico de exclusión de otras etiologías, aunque se empieza a considerar como probablemente la causa más frecuente de hepatotoxicidad (19). Un diagnóstico precoz es fundamental en el pronóstico y la gravedad. En el caso de los EAA se añade la dificultad de las características de "ilegalidad" de su uso, con gran frecuencia en los casos publicados es necesario un reinterrogatorio del paciente para que informe del uso previo de EAA, lo cual retrasa el diagnóstico.

### Sistema Musculoesquelético

Existe un riesgo aumentado de lesiones musculotendinosas, por un doble mecanismo: por una parte una alteración irreversible de la estructura del colágeno, lo que conlleva menor elasticidad, y por otra a la fuerza desproporcionada de los músculos hipertrofiados no permitiendo una adaptación equivalente de los tendones (2, 9,16).

De especial interés es el efecto sobre el crecimiento cuando son usados por niños o adolescentes de ambos sexos; los EAA tiene una profunda capacidad para promover el cierre prematuro de las epífisis, dando lugar a una baja estatura.

### Sistema neuropsiquiátrico

Las alteraciones del comportamiento más frecuentes asociadas al uso de EAA son reducción del control inhibitorio, comportamiento impulsivo, agresión, ansiedad, hipomanía y ocasionalmente manía franca. En algunos estudios hasta el 25% de los participantes manifestaron algún síntoma en el estado de ánimo. No solo se manifiestan durante el uso sino que también tras la retirada pueden sufrir síndrome de abstinencia, presentando cambios en el estado de ánimo, fatiga, desasosiego, pérdida de apetito, insomnio, disminución del deseo sexual y deseo vehemente por seguir usando EAA. El síntoma más peligroso es la depresión porque a veces lleva a intentos de suicidio. Estos síntomas pueden durar hasta un año o más después de dejar de usarlos (3).

Aunque existe controversia si estos síntomas psiquiátricos son debidos al uso de EAA o a la personalidad de los usuarios, como es el comportamiento competitivo de los atletas o a la existencia de trastornos psiquiátricos previos, algunos autores expresan la dificultad de evaluar la relación causal entre abuso de EAA y efectos psiquiátricos.

### Otros sistemas:

**Piel:** Los receptores de andrógenos están presentes en la piel. Condiciones como el acné vulgaris y foliculitis se ven frecuentemente y precozmente en los usuarios de EAA. El acné generalmente tiende a resolverse tras el cese de la toma de EAA.

**Riñón:** Se han descrito litiasis renal, insuficiencia renal secundaria a hiperbilirrubinemia, necrosis tubular aguda, proteinuria, glomeruloesclerosis focal segmentaria,

carcinoma renal, etc. Los mecanismos implicados en la lesión renal en el contexto de abuso de EAA no han sido bien establecidos, pero además hay que tener en cuenta la existencia de factores nefrotóxicos adyuvantes como el consumo de AINES, suplementos nutricionales, dietas hiperproteicas y deshidratación (2.3). Por otra parte, es frecuente también la aparición de alteraciones hidroelectrolíticas y edemas que son responsables en parte, del aumento de peso y que son dependientes de las dosis administradas.

### **Sospechas de RAM notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia**

Se realiza consulta (22/09/2017) en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) con los siguientes criterios de búsqueda: notificaciones espontáneas que contengan como sospechoso o sospechoso por interacción algún medicamento o producto incluido dentro del grupo terapéutico A14 (agentes anabólicos para uso sistémico) o dentro del G03B (andrógenos). La consulta se realizó inicialmente por grupo terapéutico y posteriormente por cada uno de los principios activos pertenecientes a estos grupos terapéuticos y los considerados agentes anabolizantes incluidos en la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte. Se completó la consulta realizando una búsqueda en el campo de OTROS (sustancias o productos no autorizados como medicamentos sin clasificación ATC).

Se identificaron 313 notificaciones inicialmente que tras la exclusión de los duplicados generados por las diferentes estrategias de búsqueda fueron un total de 202 notificaciones. Se revisaron las indicaciones, y se seleccionaron **42 notificaciones** (20.8 % de las notificaciones) como uso no terapéutico de alguno de estos medicamentos.

La mayoría de las notificaciones corresponden a notificaciones espontáneas de profesionales sanitarios (95.2%) que afectan a hombres jóvenes, con una media de edad de 28.8 años, fundamentalmente en el grupo etario de 20-30 años (66.6%). Cabe destacar que el 78.6% de los casos cumplían criterios de gravedad, siendo la mayoría por ingreso hospitalario (63%), y sólo el 26.2% se habían recuperado a fecha de notificación

Las características generales de los casos notificados se exponen en la Tabla 2.

<b>Tabla 2: Características generales de las notificaciones (N=42)</b>		
Edad	Edad media: 28.8 años (16-69 años) ≤30 años: 76.1% La mayoría (28; 66.6%) grupo etario (20-30 años)	
Sexo	40 hombres y 2 mujeres	
Formato de comunicación	Tarjetas amarillas: 40 (95.2%) Industria: 3 (casos publicados en la literatura)	
Origen de las notificaciones	Intrahospitalario: 33 (78.6%) Extrahospitalario: 8 (19 %) Desconocido: 1 (2.4%)	
Tipo de profesional	Médicos: 35 (83.3%) Farmacéuticos: 6 (14.3 %) Desconocidos: 1(2.4 %)	
Gravedad	33/42 (78.6%) tuvieron criterios de gravedad: -Ingreso hospitalario: 27/42 (63%) -Amenaza vital. 9/42 (21.4%) - Incapacidad permanente: 1/42 (2.4%)	
Desenlace	Recuperado: 11 (26.2%) En recuperación: 10 (23.8%) No recuperado: 10 (23.8%)	Desconocido: 9 (21.4%) Recuperado con secuelas: 2 (4.7%)

En cuanto a los fármacos implicados, existen 36 fármacos diferentes sospechosos en las notificaciones, de las cuales 16 son EAA y el resto pertenecen a otros grupos farmacológicos. El más frecuente es el metilepitiostanol

(n=15), seguido del estanozolol (n=12). Siendo más del 60% de ellos productos con actividad farmacológica pero no autorizados como medicamentos. La distribución de los mismos se muestra en la tabla 3.

<b>Tabla 3: Distribución de los esteroides androgénicos anabolizantes</b>	
Principio activo	Notificaciones
METILEPITIOSTANOL	15
ESTANOZOLOL	12
METENOLONA ENANTATO	4
NANDROLONA DECANOATO	4
METANDIENONA	3
OXANDROLONA	3
TESTOSTERONA ENANTATO	3
BOLDENONA	2
ESTRA-4,9-DIENO-3,17-DIONA	2
METILDROSTANOLONA	2
TESTOSTERONA	2
TESTOSTERONA PROPIONATO	2
TRENBOLONA	2
DROSTANOLONA PROPIONATO	1
METILTESTOSTERONA	1
NANDROLONA	1

Resaltar que en el 19% de las notificaciones (8/42) existía la toma de más de un EAA: en dos notificaciones se refleja el uso de manera simultánea de cuatro EAA, en cuatro notificaciones de tres EAA y en dos de dos EAA.

En cuanto a las RAMs notificadas, se describen un total de 78 RAMS, siendo con gran diferencia las reacciones adversas más frecuentes los trastornos hepatobiliares (61.9%) que por su relevancia se describen de manera más exhaustiva posteriormente.

Existen notificaciones de todos los órganos y sistemas, cabe señalar por su relevancia clínica las notificaciones de dos casos en hombres jóvenes (23 y 31 años) de accidente cerebrovascular con secuelas sin otra patología como posible etiología, ambos tomaban varios EAA desde hacía años.

En la tabla 4 se muestra la distribución de las notificaciones por los diferentes sistemas.

Tabla 4: Distribución de las notificaciones (N=42) por Sistemas		
Sistema	Notificaciones	%
Trastornos hepatobiliares	26	61,9
Exploraciones complementarias	6	14,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3	7,1
Trastornos psiquiátricos	3	7,1
Trastornos gastrointestinales	3	7,1
Trastornos del sistema nervioso	3	7,1
Trastornos renales y urinarios	2	4,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2	4,8
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2	4,8
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	4,8
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2	4,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	2,4
Trastornos endocrinos	1	2,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	2,4
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	1	2,4

En la tabla 5 se describen las características generales de las notificaciones de reacciones adversas hepáticas. Se han incluido 29 notificaciones (26 trastornos hepatobiliares, 2 exploraciones complementarias y 1 neoplasia benigna hepática) que corresponden al 69% del total de las notificaciones por EAA identificadas en FEDRA.

Los pacientes son todos hombres jóvenes con una edad media de 29.4 años. Llama la atención la gravedad, casi el 83% de las notificaciones, siendo el criterio más frecuente el ingreso hospitalario debido a la reacción adversa(72.4%) y en un 20.7% se consideró una amenaza

vital para el paciente, aunque en la mayoría (72.4%) no consta información sobre si el paciente presentó signos o síntomas de fallo hepático. En más de la mitad de los casos consta que se descartaron otras causas etiológicas con la realización de pruebas diagnósticas.

El patrón colestásico es el más frecuente de daño hepático, dato consistente con lo recogido en la bibliografía, siendo los EAA más frecuentes los derivados 17a-alquilados y con un periodo de latencia largo con una mediana de 60 días, entre el inicio del uso de EAA y la aparición de la RAM hepática.

**Tabla 5: Características generales de las notificaciones de RAM hepatobiliares (n=29)**

Edad	<p>Edad media: 29.4 años (16-69 años)</p> <p>≤30 años: 72.4%, (21/29)</p> <p>La mayoría , 65.5% (19/29) en el grupo etario de 20-30 años</p>	
Sexo	Todos hombres	
Gravedad	<p>24/29 (82.7%) tuvieron criterios de gravedad:</p> <p>-Ingreso hospitalario: 21/29 (72.4%)</p> <p>-Amenaza vital: 6/29 (20.7 %)</p>	
Desenlace	<p>Recuperado: 9/29 (31%). Tiempo de recuperación mayor a 1 mes en 6 casos.</p> <p>En recuperación: 8/29 (27.6 %). Todos ha pasado más de 1 mes y han mejorado pero persisten síntomas o signos de hepatopatía</p> <p>No recuperado: 7/29 (24.1%). En 6 de los casos ha pasado más de 1 mes</p> <p>Desconocido: 5/29 (17.2%)</p>	
RAM hepática (PT)	<p>Hepatitis colestática: 12 (42.8%)</p> <p>Colestasis: 6 (20.7%)</p> <p>Enzimas hepáticas aumentadas:2 (6.9%)</p> <p>Ictericia colestatica:1(3.4%)</p> <p>Ictericia:1(3.4%)</p> <p>Hepatitis tóxica :1(3.4%)</p> <p>Hepatotoxicidad:1(3.4%)</p>	<p>Hepatitis:1(3.4%)</p> <p>Insuficiencia hepática:1(3.4%)</p> <p>Hepatitis aguda:1(3.4%)</p> <p>Lesión hepática inducida por fármacos:1(3.4%)</p> <p>Neoplasia hepática benigna: 1(3.4%)</p>
Insuficiencia hepática	<p>En 6 (20.7%) de las notificaciones se especifica que el paciente no mostró signos de fallo hepático como deterioro neurológico, sangrado o ascitis.</p> <p>Un paciente presentó signos leves de sangrado (gingivorragia) y otro Insuficiencia renal. En el resto (21/29, 72.4%) no aparece información al respecto</p>	
Pruebas complementarias	En 17 (58.6%) constan los datos sobre las cifras de bilirrubina, transaminasas hepáticas ,fosfatasa alcalina.y gammaglutamiltranspeptidasa.	
Diagnóstico diferencial	En 16 (55.2%) constan que se descartaron otras etiologías (serología vírica, estudio de autoinmunidad, estudio metabólico, ecografía abdominal, RNM, biopsia)	
Antecedentes o patologías asociadas	<p>Consumo de alcohol ocasional: 4 (14.3%)</p> <p>Suplementos proteicos: 3 (10.3%)</p> <p>Toma previa de anabolizantes: 3 (10.3%)</p>	
Principio activo	<p>El más frecuente metilepitiostanol (15/29, 51.7%,) seguido del estanozolol (9/29, 31%,)</p> <p>En 8 notificaciones (27.6 %) el paciente estaba usando más de un anabolizante</p>	
Periodo de latencia	En 25/29 (86.2%) de las notificaciones se conoce el tiempo de latencia, con una mediana de 60 días (Rango intercuartil: 38-86 días)	



## Conclusiones

- En la quinta parte de las notificaciones de RAM por esteroides androgénicos anabolizantes consta que se estaban utilizando fuera de indicación médica.
- La mayoría de los casos corresponden a jóvenes sanos que sufren reacciones adversas graves, sobretudo de naturaleza hepática, que requieren ingreso hospitalario y que eventualmente pueden suponer una amenaza vital.
- Estos datos procedentes de notificación espontánea son concordantes con lo recogido en la bibliografía, confirmando así la necesidad de abordar los problemas de salud asociados al uso de EAA, y pueden servir para sensibilizar a la población, a los profesionales de la salud y a los responsables sanitarios sobre las graves consecuencias para la salud, en especial entre los más jóvenes.
- Debido a las limitaciones éticas y metodológicas de los ensayos clínicos para abordar este problema, los estudios observacionales prospectivos a largo plazo serían el diseño más factible para determinar la prevalencia, los patrones de abuso y los riesgos para la salud.
- La notificación espontánea de RAM sigue siendo el método más eficiente para la detección de los problemas de seguridad asociados tanto al uso terapéutico, como al uso no terapéutico de los medicamentos.

## Bibliografía

1. Van Amsterdam J., Hartgens F. Acute and chronic adverse reaction of anabolic-androgenic steroids. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 2014; 28: 1111-1114
2. Rocha M. Aguiar F, Ramos H. O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos-uma epidemia silenciosa. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2014;9(2):98-105.
3. Goldman A. Basaria S. Adverse health effects of androgen use, *Molecular and Cellular Endocrinology* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.009>
4. Resolución de 30 de diciembre de 2016, de la Presidencia del Consejo Superior de Deportes, por la que se aprueba la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte. Sábado 7 de enero de 2017. BOE Nº 6. Sec I.: 766-775.
5. Van Amsterdam J. Opperhuizen A. Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010; 57: 117-123.
6. Mphil D.S. Molde H., Adreassen C.S., Torsheim T., Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Annals of Epidemiology* 2014; 24: 383-398.
7. Hernández Fernández S. Fernández Salim M. Ortiz González I. Efectos secundarios derivados del consumo de esteroides anabólicos en el deportista. *Rev. Ib. C. C. Act. Fis. Dep.* 2017; 6(1):26-45.
8. Ferrán G. implicaciones andrológicas del abuso de esteroides androgénicos anabolizantes. *Rev Int Androl* 2011; 9(4):160-169.
9. Pope HG., Wood RI, Rogol A., Nyberg F., Bowers L., Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2014; 35:341-75.

10. Pope HG., Khalsa JH, Bhasin S. Body Image Disorders and Abuse of Anabolic-Androgenic Steroids Among Men. *JAMA* 2017; 317 (1): 23-24.
11. Cafri G. Olivardia R. Thompson JK. Symptom characteristics and psychiatric comorbidity among males with muscle dysmorphia. *Compr Psychiatry* 2008;49 (4): 374-379
12. González-Martí I. Fernández-Bustos JG, Contreras OR, Sokolova M. Dismorfia Muscular: detección del uso-abuso de esteroides anabolizantes androgénicos en una muestra española. *Adicciones* 2017
13. Casajús JA. Dopaje, salud y deporte. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29 (1):1-11.
14. Baggish AL, Weinwe RB, Kanayama G.,Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U., Pope HG. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation* 2017,135:1991-2002.
15. Evans-Brown M. Kimergard A. Mcveigh J. Elephant in the room?. The methodological implications for public health research of performance-enhancing drugs derived from the illicit market. *Drug Test. Analysis* 2009,1:323-326.
16. Evans NA. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. *American Journal of Sports Medicine* 2004; 32: 534-542.
17. Solimini R., Rotolo MC, Mastrobattista L., Mortali C., Minutillo A., Pichini S., Pacifici R., Palmi C. Hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids in doping. European review for medical and Pharmacological Sciences 2017,21 (1 suppl).7-16.
18. 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* 2015,41:116-25.
19. Cabb E., Baltar S., Wes Powers D., Mohan K., Martínez A., Pitts E. The diagnosis and manifestations of liver injury secondary to off-label androgenic anabolic steroid use. *Case Rep Gastroenterol* 2016;10:499-505.

<b>¿Qué se debe notificar?</b>	<b>NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS</b>
<b>SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:</b>	
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por <b>MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE</b> (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	<b>NUEVAS PRESENTACIONES</b> que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos <b>EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS</b>
Productos homeopáticos	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>GRAVES</b> de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>DESCONOCIDAS</b> de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en <b>POBLACIONES ESPECIALES</b> (niños, ancianos, embarazadas).

#### Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

**Tarjeta Amarilla** (apartado de correo con franqueo pagado)

**Teléfono/Fax** 955 013 176

**Correo electrónico:** [caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

**Correo postal:**

Centro Andaluz de Farmacovigilancia  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Centro de Documentación Clínica Avanzada  
Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

#### Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ([www.aemps.es](http://www.aemps.es)) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Inmaculada Moraga Roperro, Manuel Ollero Baturone, Antonio Matas Hocés, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.