

2. Eidemak I, Feldt-Rasmussen B, Kanstrup IL, Nielsen SL, Schmitz O, Strandgaard S. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity. *Diabetologia*. 1995;38:565-72.
  3. Haer AJ. Management of hyperinsulinemia with diazoxide in an elderly hemodialysis patient. *Nephron*. 2001;89:337-9.
  4. Nadkarni M, Berns J, Rudnick M, Cohen RM, et al. Hypoglycemia with hyperinsulinemia in a chronic hemodialysis patient. *Nephron*. 1992;60:100-3.
  5. Nikalji R, Bargman JM. Severe hypoglycemia with endogenous hyperinsulinemia in a nondiabetic hemodialysis patient following parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2050-3.
  6. Moreno-Moreno P, Alhambra-Expósito MR, Herrera-Martínez AD, Palomares-Ortega R, Zurera-Tendero L, Espejo Herrero JJ, et al. Arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling in the localization diagnosis of endogenous hyperinsulinism. *Int J Endocrinol*. 2016, Article ID 4581094. doi:10.1155/2016/4581094.
  7. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: Progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int*. 1990;37:955-64.
  8. Doherty CC, Buchanan KD, Ardill J, McGeown MG. Elevations of gastrointestinal hormones in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1978;15:456-65.
  9. Stehouwer CD, Lems WF, Fischer HR, Hackeng WH, Naafs MA. Aggravation of hypoglycemia in insulinoma by the long-acting somatostatin analogue octreotide (Sandostatin). *Acta Endocrinol*. 1989;121:34-40.
  10. Pruitt AW, Faraj BA, Daytin PG. Metabolism of diazoxide in man and experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974;188:248-56.
- M. Dolores Arenas Jiménez<sup>a,\*</sup> y Pino Navarro Tellez<sup>b</sup>
- <sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Vithas Hospital Perpetuo Internacional, Alicante, España
- <sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, España
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [lola@olemiswebs.net](mailto:lola@olemiswebs.net)  
(M.D. Arenas Jiménez).
- 0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.001>

## Nefropatía por cilindros biliares asociada a disfunción hepática severa causada por esteroides anabolizantes

### Bile cast nephropathy associated with severe liver dysfunction caused by anabolic steroids

Sr. Director:

El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente e importante en pacientes con insuficiencia hepática (IH)<sup>1</sup>. El FRA relacionado con el incremento de la bilirrubina es conocido desde principios del siglo XX. Esta entidad ha recibido diferentes nombres, nefropatía colestásica, nefropatía relacionada con la ictericia, nefropatía por cilindros biliares y nefropatía biliar<sup>1-4</sup>.

Presentamos un caso inusual de FRA debido a hiperbilirrubinemia grave secundaria al uso de esteroides anabolizantes (EA) utilizados para culturismo. Es un varón de 40 años, sin antecedentes de interés, que solicitó valoración por cuadro de ictericia, hipocolia, coluria, prurito y astenia. El paciente no presentaba hábitos tóxicos y refería que había estado tomando durante el mes previo suplementos vitamínicos Animal-Pak<sup>®</sup> y EA Havoc<sup>®</sup>.

En el examen físico únicamente destacaba marcada ictericia mucocutánea. En los análisis al ingreso se evidenció bilirrubina de 30 mg/dl, GPT: 226 U/l, GOT: 89 U/l y fosfatasa alcalina y gamma-GT normales. No presentó coagulopatía y la función renal fue normal. Se realizaron serologías víricas,

alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, cobre, anticuerpos, inmunoglobulinas y complemento que fueron normales, al igual que la ecografía abdominal.

En su evolución se objetivó incremento progresivo de la bilirrubina hasta máxima de 39,9 mg/dl, motivo por el cual se realizó una biopsia hepática, identificándose áreas de hepatitis periportal, colestasis canalicular y parenquimatosa y fibrosis perisinusoidal; hallazgos compatibles con hepatitis de origen medicamentoso. La bilirrubina fue mejorando paulatinamente presentando una bilirrubina de 30 mg/dl en el momento del alta.

A la semana del alta el paciente ingresó por FRA con creatinina sérica (Crs) de 4,5 mg/dl e incremento de las cifras de bilirrubina hasta 38 mg/dl (fig. 1). Tras estos hallazgos se inició tratamiento con sueroterapia, ácido ursodesoxicólico, resino-colestiramina y corticoides (1 mg/kg) con disminución de la bilirrubina hasta 30 mg/dl, pero persistiendo con FRA por lo que se inició hemodiálisis y posteriormente terapia Molecular Adsorbents Recirculation System (MARS) y hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC).

Se realizó estudio renal completo en el que se objetivó únicamente la presencia de abundantes cilindros de bilirrubina

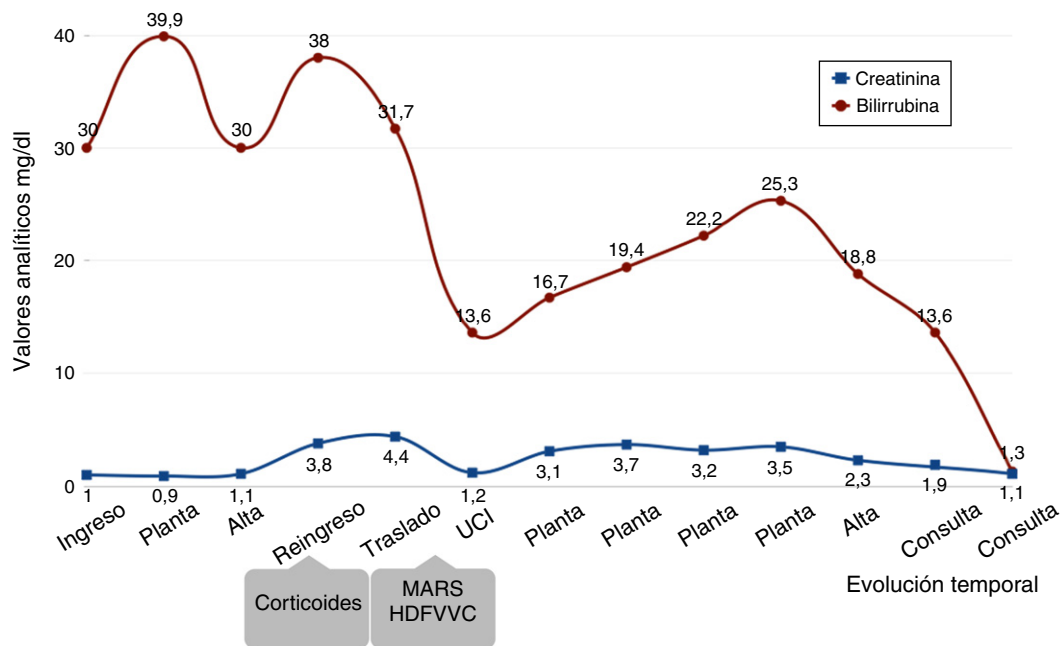


Figura 1 – Evolución analítica de la bilirrubina y la creatinina.

en el sedimento (fig. 2). En su evolución posterior la bilirrubina fue mejorando progresivamente hasta cifras de 18,8 mg/dl en paralelo al tratamiento y disminución gradual de los corticosteroides, lo que permitió la retirada del MARS y la HDFVVC. La función renal mejoró hasta una Crs de 2,4 mg/dl en el momento del alta por lo que se decidió no realizar biopsia renal. A los 4 meses del inicio del cuadro el enfermo alcanzó una Crs de 1,1 mg/dl con una bilirrubina de 1,3 mg/dl suspendiéndose los esteroides a los 2 meses de su inicio.

Los EA son derivados sintéticos de la testosterona y pueden causar toxicidad hepática (colestasis, hiperplasia nodular regenerativa, neoplasias...) puesto que alteran la excreción canicular de la bilirrubina conjugada y su captación sinusal provocando su acumulación<sup>2,5</sup>. El paciente había estado tomando Havoc<sup>®</sup> que contiene metilepitostanol, que es una prohormona que se metaboliza dando lugar al compuesto desoximetiltestosterona que puede producir colestasis hepática, uno de los motivos por los que se ha prohibido su venta<sup>6</sup>.

Desde una perspectiva renal se ha descrito proteinuria asociada a glomeruloesclerosis focal y segmentaria y FRA<sup>2,5</sup>. Robles-Díaz et al. reportaron una serie de 25 pacientes con hepatotoxicidad por EA de los cuales un 31% desarrollaron FRA con recuperación completa de la función renal tras la resolución del daño hepático sin necesidad de realizar biopsia renal<sup>7</sup>.

La bilirrubina se incrementa en el seno de IH pudiendo ocasionar daño tubular directo, y por ende FRA. Es sabido que el riesgo de lesión tubular aumenta cuando los niveles de bilirrubina son superiores a 20 mg/dl<sup>1,2,5,8,9</sup>. En el túbulo proximal se realiza el transporte de la bilirrubina, cuando se satura da lugar a la formación de cilindros que originan el daño tubular, bien por la toxicidad directa de la bilirrubina bien por la obstrucción intratubular de los cilindros<sup>1,8</sup>. Los mecanismos responsables del daño tubular son el desacoplamiento de la fosforilación mitocondrial disminuyendo la actividad ATPasa,

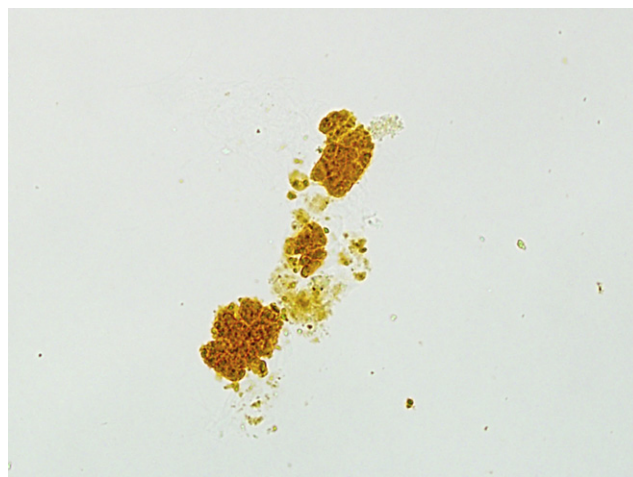


Figura 2 – Sedimento de orina en el que se observa un cilindro de bilirrubina mediante microscopía óptica (x40).

el daño oxidativo de la membrana celular tubular, así como la inhibición de las bombas  $\text{Na}^+\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  y  $\text{Na}^+\text{K}^+$ <sup>2,10</sup>.

Para el diagnóstico es preciso la sospecha clínica y la realización de un sedimento urinario que suele ser muy característico por la presencia de cilindros de bilirrubina y células epiteliales que contienen bilirrubina<sup>9</sup>. En la biopsia renal es habitual el hallazgo de túbulos llenos de células epiteliales degeneradas y cilindros de pigmentos biliares junto con dilatación de la luz y vacuolización citoplasmática con indeminidad glomerular<sup>3,4</sup>. En el estudio con microscopía electrónica es característico el hallazgo de crestas mitocondriales dilatadas y acumulación de ácidos biliares dentro de los lisosomas<sup>8</sup>.

El tratamiento no es específico y es básicamente de sostén. La terapia de reemplazo renal no tiene ningún papel específico

salvo para el tratamiento del FRA mientras que la plasmaféresis puede ser de utilidad en la reducción de sustancias proinflamatorias<sup>9</sup>. Otras opciones destinadas a reducir citoquinas inflamatorias y bilirrubina son el MARS, el *Coupled Plasma Filtration Adsorption* (CPFA) y la diálisis de adsorción y filtración de plasma. Los esteroides, la colestiramina, el ácido ursodesoxicólico y la lactulosa han demostrado un beneficio mínimo<sup>8</sup>. Los EA pueden provocar este cuadro, por lo que los atletas aficionados deben ser informados sobre sus efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int.* 2013;84:192-7.
2. Alkhunaizi AM, ElTigani MA, Rabah RS, Nasr SH. Acute bile nephropathy secondary to anabolic steroids. *Clin Nephrol.* 2016;85:121-6.
3. Kronen E, Wagner M, Eller K, Rosenkranz AR, Trauner M, Fickert P. Bile acid-induced cholemic nephropathy. *Dig Dis.* 2015;33:367-75.
4. Luciano RL, Castano E, Moeckel G, Perazella MA. Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:473-6.
5. Tabatabaee SM, Elahi R, Savaj S. Bile cast nephropathy due to cholestatic jaundice after using stanozolol in 2 amateur bodybuilders. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9:331-4.
6. Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte (AEPSAD) [Internet]. Madrid: Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte. c2014 [consultado 30 Oct 2014].

Disponible en: <http://www.mecd.gob.es/aepsad/dms/microsites/aepsad/informed-sport/alertas/Retirada-del-producto-Havoc/Retirada%20del%20producto%20Havoc.pdf>

7. Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, García-Cortes 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.
8. Patel J, Walayat S, Kalva N, Palmer-Hill S, Dhillon S. Bile cast nephropathy: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6328-34.
9. Jain K, Gupta A, Singh HK, Nিকেleit V, Kshirsagar AV. Bile cast nephropathy. *Kidney Int.* 2015;87:484.
10. Sequeira A, Gu X. Bile cast nephropathy: An often forgotten diagnosis. *Hemodial Int.* 2015;19:132-5.

Mónica Milla Castellanos\*, Eduardo Gutiérrez Martínez, Ángel Sevillano Prieto, Paola Rodríguez Ramos y Manuel Praga Terente

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [monica.milla15@gmail.com](mailto:monica.milla15@gmail.com)

(M. Milla Castellanos).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.017>

## Sobrecarga férrica inadvertida hasta daño pancreático irreversible

### Unnoticed iron overload leading to irreversible pancreatic damage

Sr. Director:

La hemocromatosis en pacientes con insuficiencia renal supone un reto diagnóstico debido a la falta de correlación en esta población entre los marcadores séricos (ferritina, saturación de transferrina [ST]) y los depósitos de hierro.

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética en la que están alteradas proteínas encargadas del transporte de hierro, lo que resulta en su depósito en distintos órganos<sup>1</sup>. La causa más frecuente es la mutación C282Y del gen HFE. La homocigosis H63D o la heterocigosis compuesta (una copia del gen HFE mutada con C282Y y la otra copia con H63D) también pueden producir hemocromatosis<sup>2</sup>.

La frecuencia de portadores de estas mutaciones en Europa varía del 1 al 31%, aunque solo el 0,3% de la población es homocigota para C282Y, el genotipo de mayor riesgo<sup>3,4</sup>. La penetrancia es variable, con desarrollo de clínica hasta en el

44% de las mujeres y en el 50% de los hombres homocigotos para mutaciones de HFE<sup>5</sup>.

El diagnóstico habitualmente se sospecha mediante la elevación anómala de ferritina y ST, así como de la cuantificación de hierro hepático mediante resonancia magnética nuclear. Se confirma mediante estudio genético<sup>6</sup>.

En los pacientes en hemodiálisis, debido a la inflamación, la ferritina sérica se encuentra elevada y no se correlaciona con la sobrecarga férrica<sup>7</sup>. De hecho, el Grupo de Trabajo KDIGO recomienda administrar hierro intravenoso en pacientes en diálisis con anemia y nivel ferritina de hasta 500 ng/mL y ST hasta 30%<sup>8</sup>, solapados a los valores de sospecha de hemocromatosis en la población general (ferritina mayor de 200 ng/mL en hombres y de 150 ng/mL en mujeres con ST superior a 45%)<sup>9</sup>. Por este motivo, el diagnóstico de hemocromatosis en pacientes con enfermedad renal crónica puede pasar inadvertido.