

Caso clínico

Colestasis inducida por anabólicos: reporte de caso y revisión de la literatura*Anabolic-induced cholestasis: case report and literature review*

*Diana Lizeth Cabrera-Rojas¹, Juliana Soto-Cardona², Jorge Luis Toro-Molina³,
Juan Camilo Pérez-Cadavid⁴, Juan Ignacio Marín-Zuluaga⁵*

Resumen

La función metabólica y de excreción está determinada principalmente por la actividad hepática, esto predispone al hígado a lesión inducida por toxicidad, en donde la disfunción es mediada directa o indirectamente por xenobióticos y/o sus metabolitos. La enfermedad hepática inducida por fármacos (DILI) es una condición poco frecuente, que se relaciona hasta con el 50% de las insuficiencias hepáticas agudas, y de ahí su importancia. La lesión directa puede estar dirigida a hepatocitos, conductos biliares y estructuras vasculares; no obstante, diferentes xenobióticos pueden interferir con el flujo de bilis mediante el bloqueo directo de proteínas de transporte en los canalículos. Actualmente no existen marcadores absolutos para el diagnóstico de esta entidad y las manifestaciones clínicas pueden ser variables, desde el espectro de alteraciones bioquímicas en ausencia de síntomas, hasta insuficiencia hepática aguda y daño hepático crónico, por lo cual es principalmente un diagnóstico de exclusión basado en evidencia circunstancial. A partir de esta inferencia, se han desarrollado escalas y algoritmos para evaluar la probabilidad de lesión hepática inducida por medicamentos, tóxicos, herbales o suplementos. En la mayoría de los casos, es característico que la condición del paciente mejore cuando se elimina el fármaco responsable del daño. Aunque el patrón colestásico generalmente tiene mejores tasas de supervivencia en comparación con otros patrones, también se asocia con un alto riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica o ser el desencadenante de manifestaciones inmunológicas en el hígado. Se presenta el caso clínico de un paciente con patrón colestásico de DILI por uso de esteroides anabólicos.

¹ Médica, Residente de Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

² Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía. Medellín, Colombia.

³ Médico, Especialista en Medicina Interna. Residente de Hepatología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía. Medellín, Colombia.

⁴ Médico, Especialista en Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

⁵ Médico, Especialista en Medicina Interna y Hepatología Clínica. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. E-mail: jmarin@hptu.org.co.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2021;2:273-281. Editora Médica Colombiana S.A., 2021®.
Recibido el 26 de noviembre de 2020; aceptado el 29 de enero de 2021.

Palabras clave: colestasis, enfermedad hepática inducida por medicamentos, hepatopatía, esteroides anabólicos.

Abstract

Metabolic and excretory function is determined mainly by liver activity which can make this organ susceptible to toxic injury, where dysfunction is directly or indirectly mediated by xenobiotics and/or their metabolites. Drug-induced liver disease (DILI) is a rare condition, which is associated with up to 50% of acute liver failure, and hence its importance. Direct injury can be directed to hepatocytes, bile ducts, and vascular structures, however, different xenobiotics can interfere with bile flow by directly blocking transport proteins in the canaliculi. Currently there are no definite markers for the diagnosis of this condition, and clinical manifestations can be variable, including biochemical changes in the absence of symptoms to acute liver failure and chronic liver damage, which makes it mainly an exclusion diagnosis based on clinical evidence. Scales and algorithms have been developed to assess the probability of drug, toxic, herbal, or supplement-induced liver injury. In most cases, the patient's condition typically improves when the drug responsible for the injury is removed. Although the cholestatic pattern generally has better survival rates compared to other patterns, it is also associated with a high risk of developing chronic liver disease or acting as a trigger for immune disorders in the liver. The clinical case of a patient with a cholestatic pattern of DILI due to the use of anabolic steroids is presented.

Keywords: cholestasis, drug-induced liver disease, liver disease, anabolic agents.

Introducción

El hígado es un órgano que cumple una función esencial en el metabolismo de medicamentos, xenobióticos y toxinas ambientales, esta función predispone al hígado al desarrollo de lesión hepática inducida por medicamentos (DILI, del inglés, *Drug Induced Liver Injury*) [1]. La lesión directa puede estar dirigida a hepatocitos, conductos biliares y estructuras vasculares; no obstante, diferentes xenobióticos pueden interferir con el flujo de bilis mediante el bloqueo directo de proteínas de transporte en los canalículos. Los fenotipos que se encuentran presentes incluyen hepatitis, colestasis, esteatosis, cirrosis, lesiones vasculares y neoplásicas, e incluso insuficiencia hepática aguda [2].

La hepatopatía colestásica inducida por fármacos es un subtipo de lesión hepática que se caracteriza por elevaciones predo-

minantes de fosfatasa alcalina y bilirrubina, secundaria a la administración de un agente hepatotóxico, y puede manifestarse hasta en un 40% como hepatitis colestásica (con infiltrado inflamatorio sobre los conductos, en los hallazgos histológicos) o como una colestasis blanda (sin infiltrado inflamatorio sobre los conductos), según el agente causal y el mecanismo de la lesión [3,4]. La presentación colestásica, a pesar de tener una mejor tasa de supervivencia que otros patrones, también tiene menor tasa de progresión favorable del perfil bioquímico hepático, y mayor riesgo de desarrollo de enfermedad hepática crónica o de ser el desencadenante de manifestaciones inmunológicas en el hígado [3,5,6].

Actualmente no existen criterios o marcadores absolutos para el diagnóstico de esta entidad, con la dificultad adicional de las múltiples manifestaciones fenotípicas que se asemejan a otro tipo de daño hepático.



Debido a esto, se han venido desarrollando escalas y algoritmos para evaluar la probabilidad de lesión hepática inducida por medicamentos, tóxicos, herbales o suplementos. Las manifestaciones van desde el espectro de alteraciones bioquímicas en ausencia de síntomas, hasta insuficiencia hepática aguda y daño hepático crónico [3,5].

A continuación, se describe el caso de un paciente con colestasis severa persistente inducida por dihidrotestosterona (DHT), con confirmación histológica. Consideramos la importancia en su publicación debido al fácil acceso y uso indiscriminado sin prescripción médica de este tipo de suplementación hormonal en nuestro país, asociado a la baja frecuencia con la que este patrón de DILI de tipo idiosincrático es tomado en cuenta como factor etiológico.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 36 años sin antecedentes personales de importancia, quien presentó un cuadro clínico de aproximadamente 1 mes de evolución, consistente en la aparición de ictericia progresiva asociada a prurito, astenia, adinamia, distensión y dolor abdominal. Al examen físico, el paciente se encontró con escleras ictericas, sin hepatomegalia ni estigmas de hepatopatía crónica o compromiso sistémico. En los estudios de laboratorio debutó con patrón de hepatitis aguda con colestasis; sin embargo, la colangiografía reportó vía biliar intra y extrahepática normal. Se realizaron estudios adicionales que descartaron etiología viral o autoinmune asociada (tabla 1).

En el interrogatorio se evidenció el uso de esteroides anabólicos por un lapso aproximado de un mes; mesterolona (derivado de dihidrotestosterona) a dosis de 25 mg/día y dihidrotestosterona a dosis de 20 mg/día, con suspensión de ambos dos

meses antes de la presentación clínica. Por sospecha de DILI, se evaluaron criterios de RUCAM con resultado de 5 puntos, y en adelante se manejó como hepatotoxicidad por esteroides anabolizantes. Un mes posterior al diagnóstico y al inicio del descenso del patrón hepatocelular, presentó elevación progresiva de las concentraciones de bilirrubinas y fosfatasa alcalina (FA), a pesar de tener tratamiento ambulatorio con ácido ursodesoxicólico y difenhidramina, más sertralina para control del prurito.

Dos meses después del diagnóstico, el paciente presentó dolor abdominal en hipocondrio derecho, coluria, acolia y prurito severo, por lo que se realizó ampliación de estudios, donde se encontró patrón colestásico puro con persistencia de hiperbilirrubinemia y elevación de pruebas canaliculares, y ecografía abdominal que describió ectasia de la vía biliar por colestasis con imagen en "cielo estrellado", sin dilatación de la vía biliar extrahepática (figura 1). Ante los hallazgos bioquímicos e imagenológicos, la persistencia de colestasis y los síntomas, se ordenó biopsia hepática percutánea guiada por ecografía, que corroboró la colestasis intracitoplasmática especialmente de zona 3, espacios porta sin pérdida de conductos, leve infiltrado mononuclear y presencia de algunos macrófagos cargados con pigmento biliar (figura 2).

Discusión

El hígado cumple un papel central en la biotransformación y eliminación de fármacos y xenobióticos. En vista de su función de barrera entre el tracto gastrointestinal y la sangre, está constantemente expuesto a agentes de daño que ingresan a la circulación portal [7].

Existen tres tipos de daño que están asociados a las características propias de cada uno de los medicamentos y sus posibles in-

Tabla 1. Reporte de laboratorios en la consulta inicial, al mes y a los dos meses.

Variable	Inicio	Mes 1	Mes 2
Hemoglobina (g/dL)	16,2	-	14,3
Hematocrito (%)	49	-	41,8
Leucocitos (células/mm ³)	5.028	-	5.400
Plaquetas (plaquetas/mm ³)	238.000	-	215.000
Aspartato aminotransferasa (U/L)	446	55	48
Alanino aminotransferasa (U/L)	1.485	135	53
Fosfatasa alcalina (U/L)	123	192	138
Gamma glutamil transferasa (U/L)	86,3	32	39,5
Bilirrubina total (mg/dL)	5,9	13,2	8,8
Bilirrubina directa (mg/dL)	4,3	8,8	5,1
IgM virus hepatitis A (VHA)	Negativo	-	-
Antígeno de superficie virus hepatitis B (HBsAg)	Negativo	-	-
Anticuerpos virus hepatitis C (VHC)	Negativo	-	-
Anticuerpos virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Negativo	-	-
Anticuerpos anti-músculo liso	Negativo	-	-
Anticuerpos antinucleares	Negativo	-	-
Virus no hepatotropos (CMV, HS, VEB)*	Negativo	-	-

*CMV: citomegalovirus; HS: herpes simplex; VEB: virus Epstein-Barr.

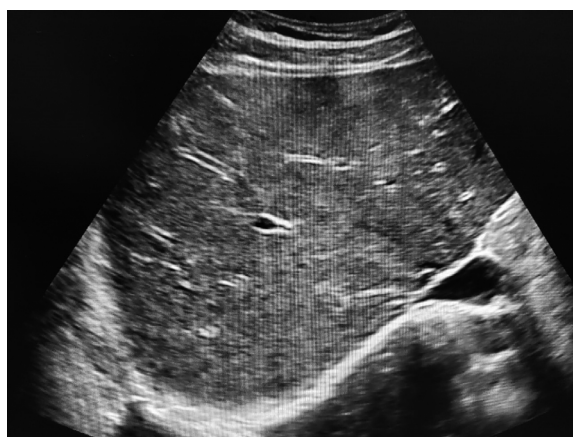


Figura 1. Ecografía hepatobiliar que evidencia ectasia de la vía biliar por colestasis con imagen en "cielo estrellado".

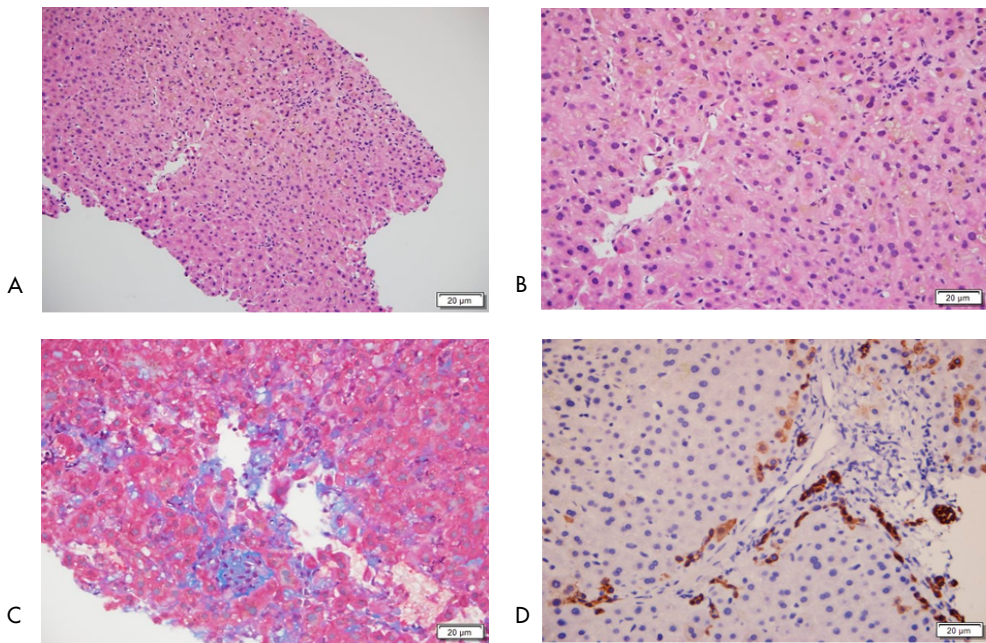


Figura 2. Panel A: Colestasis intracitoplasmática predominantemente en zonas 2 y 3 adyacente a la vena central y mínima colestasis canalicular (H&E 200x). **Panel B:** Colestasis intracitoplasmática y canalicular a mayor aumento, con escasos focos de actividad lobulillar (H&E 400x). **Panel C:** Coloración especial de tricrómico (400x). Resalta la fibrosis pericelular de localización perivenular central. **Panel D:** Citoqueratina 7 (inmunohistoquímica). Resaltan los conductos conservados en el espacio porta y los focos de metaplasia ductulillar de localización periportal.

teracciones con el metabolismo de primer, segundo y tercer paso, a nivel hepático. El primero está determinado por la toxicidad directa que es esperable y dependiente de la dosis; el fármaco por excelencia que representa este patrón es el acetaminofén. El segundo tipo está relacionado con la reacción idiosincrásica y es dependiente de factores genéticos de cada huésped; este no es esperable, ni dependiente de la dosis, y los antibióticos, en especial las penicilinas, son sus principales representantes. El tercer tipo, recientemente descrito, es un daño indirecto, parcialmente predecible, con una latencia promedio de meses y con un fenotipo de manifestación mediado por la activación del sistema inmunológico, debido a la liberación de epítopes o a la

creación de haptenos que desencadenan la cascada inflamatoria; los medicamentos más asociados a este patrón de daño son los agentes antineoplásicos y la terapia biológica [8].

El consenso del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), considera que la hepatotoxicidad inducida por fármacos se puede dividir en tres categorías: lesión colestásica, hepatocelular o de tipo mixto, según la bioquímica del suero [6]. La lesión colestásica se caracteriza por una elevación de la FA 2 veces mayor del límite superior normal (LSN) y/o una relación (R) alanino aminotransferasa (ALT)/FA menor o igual de 2, con una frecuencia de 20% a 40%; el

hepatocelular se define como ALT 2 veces mayor del LSN y/o R mayor de 5, con una frecuencia de 40% a 78%; y el patrón mixto como ALT 2 veces mayor del LSN, con R entre 2 y 5, con una frecuencia entre 12% y 20% [8-11].

Por lo general, las elevaciones transitorias de las pruebas de función hepática son frecuentes con muchos fármacos y se relacionan con la posterior normalización del perfil hepático luego de la suspensión de la droga causal, y generalmente este patrón concede un buen pronóstico, salvo algunas excepciones [11]. En este artículo reportamos el caso de un paciente con lesión hepática inducida por esteroides anabólicos con dihidrotestosterona como principio activo, que debutó con un patrón de lesión hepatocelular con evolución a colestasis persistente posterior a la necrosis hepatocelular.

Actualmente el uso indiscriminado de medicamentos, suplementos dietarios, anabólicos y sustancias herbales de manera creciente y sustancial, ha generado un incremento en el número de casos de lesión hepática que requieren hospitalización y seguimiento especializado. Las elevaciones transitorias de las pruebas de función hepática son frecuentes con muchos fármacos; no obstante, el aumento de bilirrubina más del doble del LSN que se presenta simultáneamente con lesión hepatocelular implica DILI grave, y se asocia con una tasa de incidencia de 0,7 a 1,3 por 100.000 casos y a una mortalidad del 10% [12]. Bajo esta inferencia, es imperioso vigilar otros criterios de severidad que confieren un riesgo incrementado de desarrollar falla hepática aguda, estos están determinados principalmente por bilirrubina total mayor de 10 mg/dL y/o una razón normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés) mayor de 1,5 [13].

El mecanismo fisiopatológico de colestasis inducida por fármacos resulta de la inhibi-

ción funcional de diferentes proteínas de transporte, ocasionada por el fármaco o sus metabolitos; frecuentemente la más afectada es la bomba de exportación de ácidos biliares dependiente de ATP (BSEP) y la proteína humana de resistencia a múltiples fármacos (MRP), inhibidas de forma directa y competitiva por medicamentos como rifampicina, ciclosporina, troglitazona y glibenclamida; e indirecta por metabolitos de hormonas esteroideas [3,10,14]. Este patrón de daño depende además de la susceptibilidad del receptor determinada por polimorfismos [10,15-17], de factores de riesgo propios de cada individuo y del uso de este tipo de fármacos en supra dosis por periodos variables de tiempo, que oscilan entre 1 a 6 meses [18]. A través del tiempo, diferentes estudios moleculares han demostrado que el transportador MRP4 puede saturarse por incremento de la concentración de esteroides androgénicos [19,20]. Las alteraciones genéticas en la familia de transportadores ligados al ATP (transportadores ABC), también se han asociado con desórdenes colestásicos no relacionados con etiología tóxica; dentro de estos están la colestasis intrahepática familiar progresiva, la colestasis intrahepática recurrente benigna, la colestasis intrahepática del embarazo, la colelitiasis intrahepática y la cirrosis biliar [3].

La colestasis pura (sin hepatitis) se observa con mayor frecuencia con el uso de anticonceptivos y esteroides androgénicos que poseen un grupo alquilo o etinilo en el átomo de carbono 17 [11], se conoce como colestasis canalicular o blanda, y el mecanismo fisiopatológico más probable implica la interferencia con los sistemas de flujo canalicular de los hepatocitos para sales biliares, aniones orgánicos y fosfolípidos [13].

Actualmente no existen criterios absolutos o métodos específicos para el diagnóstico de hepatitis tóxica, la aproximación es clínica,



basada en la historia y cronología de aparición, la probabilidad de que el medicamento sospechoso sea una causa de daño y la exclusión de otra enfermedad hepática [12]. La escala más utilizada es la del CIOMS-Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), que, en comparación con otros métodos publicados hasta el momento, ha demostrado ser el más preciso y reproducible [6,9]. Al aplicar los criterios de RUCAM en el caso presentado, la puntuación fue de 5, estableciendo una relación "posible" de hepatotoxicidad.

Las personas con este tipo de lesión suelen presentar síntomas como fiebre, prurito, artralgia, náuseas y vómitos, anorexia, malestar general e ictericia, semanas o meses después de la exposición y pueden tener otras manifestaciones dependiendo del mecanismo causal de la lesión y de la toxicidad extrahepática del medicamento [4], similar a lo ocurrido en el caso clínico presentado, donde la sintomatología apareció dos meses posteriores a la suspensión del medicamento. Durante la evaluación clínica es posible encontrar ictericia y hepatomegalia, como en otras formas colestásicas [21]. La presencia de hiperbilirrubinemia y eosinofilia en sangre periférica no se observa en todos los individuos, pero cuando están presentes sugieren hepatitis inducida por fármacos [22]. En el caso descrito, la hiperbilirrubinemia en particular fue el hallazgo serológico predominante con fluctuaciones y picos aún después de la suspensión del fármaco, este mecanismo es esperable y está explicado por la alta lipofilicidad de la DHT como principio activo, y sus metabolitos [23].

Los hallazgos histológicos en este tipo de lesiones están determinados por la presencia de dilatación canalicular con tapones de pigmento biliar, que pueden extenderse a hepatocitos y células de Kupffer en ausencia de inflamación o lesión hepatocelular. El predominio de la lesión es más promi-

nente en la zona 3 o zona centrolobulillar; sin embargo, no son específicos para el contexto de hepatotoxicidad [13,24,25].

El pronóstico de la colestasis inducida por fármacos es generalmente bueno con reversibilidad de los síntomas; no obstante, la enfermedad crónica puede ocurrir hasta en un 6% de los casos, incluso si se retira el fármaco causante [12]. Este fenotipo de presentación se asemeja a la colangitis biliar primaria, y en el peor de los casos involucra el desarrollo de un síndrome ductopénico o de vías biliares evanescentes [26,27].

En el caso presentado, los hallazgos histológicos confirmaron una colestasis blanda con compromiso inflamatorio portal leve, sin evidencia de destrucción de los conductos, lo que le confiere un pronóstico favorable al paciente. En la literatura existen pocos casos que documenten ictericia y colestasis blanda asociada al uso de DHT y sus metabolitos [28,29]. De ahí la importancia de esta publicación para dar a conocer las características clínicas, bioquímicas e histológicas de este tipo de lesión hepática inducida por anabólicos.

Conclusiones

La importancia de los fármacos como hepatotoxinas no radica en el número total de casos, sino en la gravedad de algunas reacciones y en su potencial reversibilidad, siempre que se reconozca rápidamente la etiología farmacológica asociada.

Posiblemente en años futuros, la determinación precisa de casos de DILI a través de redes clínicas y la aplicación de la genómica, conducirán a una predicción precisa del riesgo de lesión, de modo que la farmacoterapia pueda optimizarse evitando eventos adversos. Teniendo en cuenta el potencial hepatotóxico de los esteroides anabólicos, se recomienda considerar su

uso únicamente bajo prescripción y vigilancia médica acuciosa, en patologías endocrinas que ameriten su inicio.

Este tipo de revisiones finalmente buscan advertir al sistema de salud del potencial riesgo de lesión hepática causada por diferentes medicamentos, suplementos y productos herbales que actualmente son de venta libre y fácil acceso, e invita al personal médico a tener en cuenta este tipo de exposiciones en el momento del diagnóstico de hepatopatía y su relación con DILI.

Agradecimientos

Agradecemos al grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. Björnsson ES. Epidemiology, predisposing factors, and outcomes of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2020;24:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.08.002>.
2. Suh JI. Drug-induced liver injury. *Yeungnam Univ J Med* 2020;37:2-12. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00297>.
3. Morales M L, Vélez L N, Muñoz M OG. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. *Rev Col Gastroenterol* 2016;31:36-47.
4. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011;53:1377-1387. <https://doi.org/10.1002/hep.24229>.
5. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-1588. <https://doi.org/10.1002/hep.21424>.
6. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-276. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(90\)90124-a](https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90124-a).
7. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-485. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021844>.
8. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14:6774-6785. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6774>.
9. 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* 1993;46:1323-1330. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90101-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90101-6).
10. Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013;17:519-531. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.015>.
11. Yoshida EM, Erb SR, Scudamore CH, Owen DA. Severe cholestasis and jaundice secondary to an esterified testosterone, a non-C17 alkylated anabolic steroid. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:268-270. <https://doi.org/10.1097/00004836-199404000-00036>.
12. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:673-684. <https://doi.org/10.1517/14740338.6.6.673>.
13. Baumgarten R, Fengler JD, Markus R, Roschlau G, Schmehl V. [Cholestasis, hepatitis, peliosis-morphological substrate and clinical aspects of anabolic-induced liver damage]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1983;77:519-522.
14. Soroka CJ, Boyer JL. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: therapeutic implications of BSEP mutations. *Mol Aspects Med* 2014;37:3-14. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2013.05.001>.
15. Pauli-Magnus C, Stieger B, Meier Y, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Enterohepatic transport of bile salts and genetics of cholestasis. *J Hepatol* 2005;43:342-357. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.017>.
16. Dawson S, Stahl S, Paul N, Barber J, Kenna JG. In vitro inhibition of the bile salt export pump correlates with risk of cholestatic drug-induced liver injury in humans. *Drug Metab Dispos* 2012;40:130-138. <https://doi.org/10.1124/dmd.111.040758>.
17. Vatakuti S, Olinga P, Pennings JLA, Groothuis GMM. Validation of precision-cut liver slices to study drug-induced cholestasis: a transcriptomics approach. *Arch Toxicol* 2017;91:1401-1412. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1778-8>.



18. Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, Lang T, Kerb R, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:47-60. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000230418.28091.76>.
19. Zelcer N, Reid G, Wielinga P, Kuil A, van der Heijden I, Schuetz JD, et al. Steroid and bile acid conjugates are substrates of human multidrug-resistance protein (MRP) 4 (ATP-binding cassette C4). *Biochem J* 2003;371:361-367. <https://doi.org/10.1042/bj20021886>.
20. Köck K, Ferslew BC, Netterberg I, Yang K, Urban TJ, Swaan PW, et al. Risk factors for development of cholestatic drug-induced liver injury: inhibition of hepatic basolateral bile acid transporters multi-drug resistance-associated proteins 3 and 4. *Drug Metab Dispos* 2014;42:665-674. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.054304>.
21. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:95-132. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(03\)00124-7](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(03)00124-7).
22. 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;41:116-125. <https://doi.org/10.1111/apt.13023>.
23. Bird CE, Masters V, Clark AF. Dehydroepiandrosterone sulfate: kinetics of metabolism in normal young men and women. *Clin Invest Med* 1984;7:119-122.
24. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol* 2009;62:481-492. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>.
25. Green RM, Crawford JM. Hepatocellular cholestasis: pathobiology and histological outcome. *Semin Liver Dis* 1995;15:372-389. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007288>.
26. Zimmerman HJ, Lewis JH. Drug-induced cholestasis. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1987;2:112-160. <https://doi.org/10.1007/BF03260010>.
27. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006;44:778-787. <https://doi.org/10.1002/hep.21359>.
28. Guber GA, Wilkerson JA. Biliary cirrhosis following the administration of methyltestosterone. *Jama* 1968;204:170-173.
29. Beermann B, Ericsson JLE, Hellström K, Wengle B, Werner B. Transient cholestasis during treatment with ajmaline, and chronic xanthomatous cholestasis after administration of ajmaline, methyltestosterone and ethinylestradiol. *Acta Med Scand* 1971;190:241-250. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1971.tb07425.x>.