

## **Suplementación en el deporte. Daño renal asociado a drogas para aumentar masa muscular y pseudohipertrofia.**

Dra. Ana Laura Guerisoli<sup>a</sup>, Dr. Federico Yandian<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología, CASMU, Montevideo, Uruguay.

<sup>b</sup>Servicio de Nefrología, MUCAM, Montevideo, Uruguay.

### **Suplementación en el deporte.**

El uso de suplementos deportivos es una práctica cada vez más común en atletas de todos los niveles (amateur, de rendimiento o de élite) así como en usuarios recreativos. Unos de los suplementos orales más estudiados y con evidencia científica sólida y que comprueba sus beneficios en el rendimiento deportivo es la Creatina.

Se ha demostrado su efectividad para aumentar la fuerza, la masa muscular (efectos ergogénicos) y se han reportado un beneficio en deportes de resistencia y en la recuperación luego de una lesión. Además, este suplemento sigue siendo investigado por sus probables efectos en el tratamiento de las patologías musculares y neuromusculares.

### **¿Qué es la creatina?**

Es un ácido orgánico nitrogenado ( $C_4H_9N_3O_2$ ) que proviene de dos fuentes: síntesis hepática (en menor medida renal y pancreática) mediante la utilización de 3 aminoácidos (arginina, glicina y metionina) y desde la dieta, por ingestión de carnes rojas y pescado. El consumo de 1kg de carne roja aporta entre 2 a 5 gr de creatina y se metaboliza de manera espontánea a creatinina a nivel hepático. Se distribuye en casi un 95 % a nivel del músculo esquelético y es un actor central del sistema de fosfágenos, que es crucial para la bioenergética celular, especialmente en tejidos con demandas de energía altas y fluctuantes. El aumento de los niveles de creatina y de fosfocreatina a nivel del músculo esquelético aumenta la producción y utilización del ATP en estos tejidos.

### **¿Cuáles son sus beneficios comprobados o por qué sí consumir creatina?**

La suplementación con creatina, específicamente con monohidrato de creatina, mejora nuestra capacidad para realizar ciertos tipos de trabajo o ejercicio. Un meta-análisis de 16 estudios que examinaron el efecto de la suplementación con creatina encontró efectos marcados sobre el ejercicio de alta intensidad. El efecto de la suplementación con creatina sobre el rendimiento durante el ejercicio y el aumento de la masa corporal magra fue más pronunciado en vegetarianos que en no vegetarianos,

presumiblemente porque sus niveles de creatina muscular previos a la suplementación son más bajos.

Uno de los efectos más importantes descritos y por lo que se popularizó su uso es el aumento de la masa muscular, sobre todo cuando un programa de ejercicio principalmente ejercicios de fuerza. Este aumento de la masa promedio puede ser de hasta 2,2 kg cuando se lo compara con placebo.

Además de su uso en el deporte se ha demostrado la utilidad de la suplementación en diferentes enfermedades neuromusculares y hay algunos estudios que sugieren que la utilización regular de creatina a una dosis de 5 gr día mejoraría la función cognitiva (principalmente en personas vegetarianas o veganas).

### **¿El uso de creatina es perjudicial para el riñón?**

El aumento de los niveles circulatorios de creatina, ya sea por la dieta o por la suplementación aumentan los niveles de creatinina. Este aumento es un factor de confusión ya que sugeriría una disminución del clearance de creatinina y por lo tanto una disminución del filtrado glomerular. Este efecto que se ve con el uso frecuente de la suplementación a dosis adecuada (0,1-a 0,3 gr/Kg peso corporal), es una de las principales razones por la que se cuestiona su uso, incluso en personas sanas o sin factores de riesgo para enfermedad renal.

En una revisión sistemática y meta-análisis publicado en 2019 donde se evalúan los niveles de creatinina, urea y clearance de creatinina, concluyen que la suplementación con esta sustancia a dosis recomendadas (5 gr a 20 gr por día en una o varias tomas), es segura en individuos sanos y no afecta el filtrado glomerular. Tampoco se observó proteinuria durante su uso tanto a corto (5 días) como a largo plazo (5 años).

Hasta la fecha no hay evidencia sobre el impacto negativo con el uso prolongado de creatina en la función renal (1 mes a 5 años), esto no es así en pacientes con enfermedad renal preexistente, por lo tanto, no se puede recomendar su uso en esta población.

Es importante tener en cuenta que, algunos consumidores de este suplemento son deportistas amateurs o profesionales (culturistas) que consumen otras sustancias como anabólicos (testosterona, trembolona, etc) o diuréticos por ejemplo previo a una competición. La combinación de estos fármacos con la suplementación con creatina y una dieta alta en proteínas, puede tener un impacto deletéreo tanto a nivel de la función renal como hepática, pudiendo ser en estos casos el uso de monohidrato de creatina no “seguro”.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible en la literatura, sería aconsejable que:

- 1) La suplementación con creatina se utilice en dosis racionales y recomendadas de hasta 20 gr/día, en personas deportistas profesionales, amateurs, así como en la población vegetariana.
- 2) Los pacientes con enfermedad renal crónica deben abstenerse de su uso.
- 3) Monitorear la función renal no es obligatorio para las personas sanas que toman creatina, pero debería ser prudente hacer controles a los que tiene factores de riesgo o consumen otros suplementos legales o ilegales (anabólicos).
- 4) La evaluación del filtrado glomerular con otros marcadores independientes del metabolismo de creatina/creatinina sería de utilidad para evitar diagnósticos erróneos.

### **Uso de anabólicos androgénicos esteroideos y enfermedad renal. Frecuencia, efectos adversos y enfermedad renal asociada.**

Su uso comenzó en 1950 con el objetivo de aumentar rápidamente la masa muscular y masa magra, extendiéndose desde físico-culturistas a deportistas amateurs, siendo éstos últimos en la actualidad el porcentaje de la población que más los consume. Harrison et al publicaron un estudio en 2014 estimaba que 2.9-4.0 millones de personas en Estados Unidos habían usado anabólicos en alguna oportunidad, con un franco predominio del sexo masculino (98%), teniendo 1 millón de personas dependencia a su uso. A su vez, de Zeeuw et al demostraron en un estudio realizado en población holandesa de 103 usuarios de gimnasios, que el consumo moderado a severo de andrógenos esteroideos estaba presente en 24.3% de los participantes. Otros estudios estiman una dependencia a los anabólicos del 30% en población que los consume. Varios estudios demostraron que la incidencia del consumo va en aumento, con un franco predominio del sexo masculino en todas las series.

En Estados Unidos, los anabólicos más utilizados por atletas de alto rendimiento son: testosterona, estanozolol, nandrolona y boldenona. Entre los físico-culturistas amateurs, las más utilizadas son: boldenona, nandrolona, trembolona y testosterona.

El uso de anabólicos esteroideos tiene múltiples efectos adversos siendo los más relevantes: hipogonadismo por supresión del eje hipotálamo-hipofisario, distiroidismo, hipertensión, dislipemias, trastornos psiquiátricos, cardiomiopatías, arritmias, trombosis, falla hepática y enfermedad renal.

El mecanismo de daño renal está vinculado a diferentes mecanismos: estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la producción de endotelina, producción de especies reactivas de oxígeno, toxicidad podocitaria directa, sobreexpresión de mediadores profibróticos y proapoptóticos (p. ej., TGF- $\beta$ 1), así como citocinas inflamatorias (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-1b e IL-6).

La IRA (injuria renal aguda) KDIGO III asociado a anabólicos está vinculado principalmente a rabdomiólisis e IRA por pigmentos biliares vinculado a falla hepática. Éste mecanismo de daño renal por tóxicos endógenos está vinculado al uso de anabólicos vía oral que utilizan la  $17\ \alpha$ -alcalización de anabólicos para aumentar su biodisponibilidad y permitir su administración vía oral. El estanozolol, es uno de los ejemplos de andrógeno  $17\ \alpha$ -alquilado. Estos esteroides son agentes hepatotóxicos conocidos y se han reportado casos de IRA severa que requieren hemodiálisis (HD) vinculado a nefrosis colémica.

A su vez, se han reportado casos de IRA severa por rabdomiólisis vinculado al inicio reciente de andrógenos en deportistas que no variaron su régimen de ejercicio en ese lapso de tiempo, por lo que no se explicaría por un incremento del esfuerzo físico.

A su vez, su uso tanto agudo como crónico, se asoció a daño renal parenquimatoso, con hallazgos a nivel histológico de: esclerohiliosis focal y segmentaria (EHFyS), atrofia tubular, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial y fibrosis intersticial. La EHFyS varía su forma de presentación desde un síndrome nefrótico a proteinuria en rango nefrótico sin el resto de los pilares diagnósticos del síndrome. Otras formas de presentación fueron: disminución del filtrado glomerular y proteinuria sub nefrótica. Las lesiones de EHFyS variaron desde la forma perihiliar que sugeriría mecanismo de daño vinculado a la hiperfiltración como fenómeno postadaptativo, hasta variantes colapsantes que no se explicarían por dicho mecanismo, por lo que se plantea daño podocitario por el uso de anabólicos. Modelos animales demostraron daño podocitario con apoptosis vinculado al uso de testosterona.

Una serie de 10 pacientes de la Universidad de Columbia que practicaban levantamiento de pesas con fines de culturismo o competiciones de fuerza, que habían utilizado al menos un esteroide anabólico androgénico durante varios años (rango de 8 a 20 años), se les había realizado una biopsia renal y diagnosticado una EHFyS. Se encontró que la EHFyS y la proteinuria se asociaron con el uso prolongado de esteroides anabólicos. A su vez, la interrupción de los esteroides anabólicos y los suplementos resultó en una mejora o estabilización de la creatinina sérica y una disminución de la proteinuria.

### **Suplementación vitamínica intra muscular y enfermedad renal.**

Por otro parte, se ha reportado el uso de suplementación vitamínica (vitaminas A, D y E) intra muscular de uso veterinario que utilizan como solvente vehículo el aceite para estas vitaminas liposolubles, con el desarrollo de IRA. Esta suplementación no genera hipertrofia, pero el depósito del aceite a nivel intramuscular y subcutáneo genera una impresión visual similar a la hipertrofia (pseudohipertrofia) vinculado a la reacción local con formación de granulomas, logrando efectos estéticos.

Se han reportado múltiples casos de IRA (requiriendo en algunos casos incluso diálisis de agudos), ERC (enfermedad renal crónica) y ERCT (enfermedad renal crónica terminal) vinculados a su uso. Dicha suplementación afecta principalmente el metabolismo mineral y óseo, generando hipercalcemia, dosificación de vitamina D en sangre en rangos supra terapéuticos, con la consecuente supresión de la hormona paratiroidea. La hipercalcemia se vinculó en estos pacientes no solo como causa de IRA, sino que también a nefrolitiasis con hipercalciuria y nefrocalcinosis. Se cree que el mecanismo de hipercalcemia no está directamente relacionado con la suplementación con vitamina D en la mayoría de los casos, sino que está vinculado a la generación de granulomas en los sitios de inyección (respuesta inflamatoria frente a un cuerpo extraño), que expresan la enzima  $\alpha$ 1-hidroxilasa, que convierte la 25-hidroxi vitamina D en 1,25-dihidroxi vitamina D, produciendo hipercalcemia con efectos sistémicos. Este mecanismo se apoya en el aumento de los niveles en sangre de vitamina D activa y la mejoría de la hipercalcemia con el tratamiento con glucocorticoides, que se encuentran indicados para el tratamiento de la hipercalcemia en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, ya que inhibe la activación de la vitamina D además de su efecto anti inflamatorio y de disminuir la absorción intestinal de calcio. Este mismo mecanismo de daño renal ya fue reportado con el uso de inyecciones cosméticas como parafina, silicona y polimetacrilato de metilo, donde se produce un aumento de la absorción intestinal de calcio inducida por la elevación de la 1,25-dihidroxi vitamina D, producida en los macrófagos de los granulomas de cuerpo extraño generados en los sitios de inyección, mediante la acción de la enzima  $\alpha$ 1-hidroxilasa similar a la renal, pero resistente a los mecanismos habituales de regulación y sensible a la inhibición por corticoides. El tratamiento pretendidamente curativo depende de la remoción de los granulomas, lo cual no es posible por la adherencia a los planos musculares.

### **Conclusiones.**

Como nefrólogos debemos ser cautos con las restricciones proteicas que les hacemos a nuestros pacientes cuando carecemos de evidencia científica contundente que nos avale. Además, debemos conocer los mecanismos de daño renal vinculado en deportistas, principalmente en usuarios de gimnasio, levantadores de pesas y físico-culturistas. Esto nos ayudará tanto en la prevención del daño renal como al diagnóstico oportuno y certero cuando nos enfrentamos a estos pacientes con IRA.

### **BIBLIOGRAFÍA**

Longobardi I, Gualano B, Seguro AC, Roschel H. Is It Time for a Requiem for Creatine Supplementation-Induced Kidney Failure? A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Mar 18;15(6):1466.

Persky AM, Brazeau GA, Hochhaus G. Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(6):557-74.

De Souza E Silva A, Pertille A, Reis Barbosa CG, Aparecida de Oliveira Silva J, de Jesus DV, Ribeiro AGSV, Baganha RJ, de Oliveira JJ. Effects of Creatine Supplementation on Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr.* 2019 Nov;29(6):480-489.

Brosnan JT, Brosnan ME. Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:241-61.

Poortmans JR, Francaux M. Adverse effects of creatine supplementation: fact or fiction. *Sports Med.* 2000 Sep;30(3):155-70. doi: 10.2165/00007256-200030030-00002. PMID: 10999421.

Pope HG Jr, Kanayama G, Athey A, Ryan E, Hudson JI, Baggish A. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am J Addict.* 2014;23:371-7.

Tjeerd Idger de Zeeuw, Tibor Markus Brunt, Jan van Amsterdam, Katinka van de Ven, Wim van den Brink. Anabolic Androgenic Steroid Use Patterns and Steroid Use Disorders in a Sample of Male Gym Visitors. *Eur Addict Res* 2023;29:99-108.

William F Pendergraft 3rd, Leal C Herlitz, Denyse Thornley-Brown, Mitchell Rosner, John L Niles. Nephrotoxic Effects of Common and Emerging Drugs of Abuse. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Nov 7; 9(11): 1996-2005.

Dorna Davani-Davari, Iman Karimzadeh and Hossein Khalili. The potential effects of anabolic androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review. *BMC Nephrology.* 2019; 20:198.

Elizabeth F Daher, Geraldo B Silva Júnior, Anaiara L Queiroz, Lysiane M A Ramos, Silvia Q Santos, Dulce M S Barreto, Antonio Augusto C Guimarães, Célio A Barbosa, Luciano M Franco, Régia M S V Patrocínio. Acute kidney injury due to anabolic steroid and vitamin supplement abuse: report of two cases and a literature review. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):717-23.

Sérgio Luiz Arruda Parente Filhoa, Pedro Eduardo Andrade de Carvalho Gomesa, Guilherme Aguiar Fortea, Laio Ladislau Lopes Limaa, Geraldo Bezerra da Silva Júniorb, Gdayllon Cavalcante Menesesc, Alice Maria Costa Martinsc, Elizabeth De Francesco Daher. Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware! *Nefrologia* 2020;40(1):26-31.

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.

Karthik Gnanapandithan, Nishrutha Karthik, Abhijai Singh. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury Associated with Anabolic Steroid Use. Letter to the editor. The American Journal of Medicine. August 2019. Volume 132, Issue 8, IE652-E653.

Leal C Herlitz, Glen S Markowitz, Alton B Farris, Joshua A Schwimmer, Michael B Stokes, Cheryl Kunis, Robert B Colvin, Vivette D D'Agati. Development of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Anabolic Steroid Abuse. J Am Soc Nephrol. 2010 Jan; 21(1): 163–172.

Safa E. Almkhtar, Alaa A. Abbas, Dana N. Muhealdeen and Michael D. Hughson. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in body builders. Clinical Kidney Journal, 2015, vol.8, no.4, 415–419.

Libório AB, Nasserala JC, Gondim AS, Daher EF. The case: renal failure in a bodybuilder athlete diagnosis: nephrocalcinosis secondary to exogenous vitamin D intoxication. Kidney Int. 2014;85:1247–8.

Almkhtar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in bodybuilders. Clin Kidney J. 2015;8:415–9.

Tachamo N, Donato A, Timilsina B, Nazir S, Lohani S, Dhital R, et al. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: a systematic review. Eur J Endocrinol. 2018;178:425–30.