

31960

4  
Ley



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS  
PROFESIONALES DE POSGRADO  
I Z T A C A L A

“EFECTO DEL CONSUMO DE ESTEROIDES  
ANABOLICOS SOBRE LOS NIVELES DE  
GONADOTROPINAS, ESTEROIDES GONADALES Y  
LAS CARACTERISTICAS DEL SEMEN EN VARONES  
FISICOCULTURISTAS”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS**  
(BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION)

P R E S E N T A

**JORGE ARTURO TORRES CALLEJA**

0274267



DIRECTOR: DRA. EN CIENCIAS NIEVES PEDRON NUEVO

LOS REYES IZTACALA, MEXICO

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DIRECTOR:**

Dra. Nieves Pedron Nuevo

**REVISORES:**

Dr. Juan José Hicks Gómez

Dr. Carlos Villanueva Díaz

Dr. Javier Valencia Mendez

Dr. Juan Carlos Martinez Chequer

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora la Dra. Nieves Pedrón Nuevo quien hizo posible la realización de mi Tesis. Gracias por su dirección, asesoría, apoyo, pero sobretodo por su confianza y paciencia.

A mis revisores, Dr. Juan José Hicks, DR. Carlos Villanueva, Dr. Javier Valencia y Dr. Juan Carlos Martínez por dedicarme parte de su valioso tiempo y por sus comentarios que enriquecieron con mucho este trabajo.

A Ruth por su compañerismo , dedicación y todos sus consejos.

Al Dr. Alfredo Feria-Velasco por sus valiosos comentarios.

A mis compañeros Sandra Luz, Carolina, Marco y Manuel, ya que con su ayuda fue posible la elaboración de la presente Tesis.

A mi padre José por enseñarme a dar gracias a la vida de darme la oportunidad de crecer dentro de mi profesión.

A mi madre y hermanos por fomentar en mí, el sentimiento de unidad y superación.

A quien depositó su confianza en mí desde el principio de este proyecto, gracias por todo el apoyo recibido.

**Quiero dedicar esta Tesis con mucho cariño a mi esposa y mis queridos hijos.**

# INDICE

<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
1.1 Antecedentes generales y marco histórico	2
1.2 Estructura química de los esteroides	3
1.3 Andrógenos	5
1.3.1 Biosíntesis de la testosterona	5
1.4 Metabolismo de esteroides androgénicos	9
1.4.1 Metabolismo fase I	10
1.4.1.1 Metabolismo del anillo A	10
1.4.1.2 Metabolismo del anillo B	14
1.4.1.3 Metabolismo del anillo C	14
1.4.1.4 Metabolismo del anillo D	15
1.4.2 Metabolismo fase II	16
1.4.2.1 Conjugación del anillo A	16
1.4.2.2 Conjugación del anillo D	17
1.5 Esteroides anabólicos sintéticos	18
1.5.1 Estructura y metabolismo	18
1.6 Mecanismos de acción	40
1.6.1 Transporte de hormonas esteroideas	41
1.6.2 Proteína transportadora de andrógenos	42
1.7 Anabolismo	43
1.7.1 Balance nitrogenado y desarrollo muscular	44

1.7.2 Tasa de depuración metabólica	45
1.7.3 Bioensayos	46
1.8 Evaluación clínica	47
1.9 Regulación endócrina de la espermatogénesis	47
1.9.1 Función de la Célula de Sertoli	49
1.9.2 Regulación paracrina	50
1.9.3 Regulación de la Célula de Sertoli por la Célula de Leydig	50
1.9.4 Regulación de la Célula de Sertoli por la célula peritubular	51
1.9.5 Regulación de la Célula de Sertoli por la célula germinal	51
2. ANTECEDENTES	53
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	58
4. HIPOTESIS	58
5. OBJETIVO	58
6. MATERIAL Y METODOS	59
6.1 Universo de trabajo	59
6.2 Selección de la muestra	59
6.3 Criterios de inclusión para fisicoculturistas con esteroides anabólicos	59
6.4 Criterios de inclusión para fisicoculturistas sin esteroides anabólicos	60
6.5 Criterios de exclusión	60
6.6 Programa de trabajo	61
6.7 Esquema de tratamiento	62

6.8 Determinaciones hormonales	62
6.9 Pruebas de función hepática	53
6.10 Muestras de semen	63
6.11 Análisis estadístico	66
7. RESULTADOS	67
8. DISCUSION	91
9. CONCLUSIONES	100
10. REFERENCIAS	101



## INDICE DE FIGURAS

FIGURA	CONTENIDO	PAG
1	Metabolismo de los andrógenos	2
2	Ciclopentanoperhidrofenantreno	3
3	Estructuras químicas esteroideas	4
4	C <sub>27</sub> -colestano	4
5	Vías de biosíntesis de andrógenos	7
6	Biotransformación de testosterona a 5 $\alpha$ dehidrotestosterona	8
7	Formación de androstandioles	9
8	Metabolismo del anillo A	10
9	Metabolismo del anillo A	13
10	Metabolismo del anillo A	13
11	Metabolismo del anillo B	14
12	Metabolismo del anillo D	15
13	Configuración del grupo 3-hidroxi: glucuronidación y sulfatación	17
14	Glucuronidación y sulfatación de grupos 17-hidroxi	18
15	Metabolismo de la bolasterona	19
16	Metabolismo de la boldenona	20
17	Metabolismo de la calusterona	21
18	Metabolismo de la 4-cloro-1,2-dehidro-17 $\alpha$ -metiltestosterona	22
19	Metabolismo del clostebol	23
20	Metabolismo de la drostanolona	24
21	Metabolismo del etilestrenol	25
22	Metabolismo de fluoximesterona	26
23	Metabolismo de la formebolona	26
24	Metabolismo de furazabol	27
25	Metabolismo de mestanolona	27
26	Metabolismo de la mesterolona	28
27	Metabolismo de la metandienona	29
28	Metabolismo de la metenolona	30

29	Metabolismo del metandriol	31
30	Metabolismo de la metiltestosterona	31
31	Metabolismo de la mibolerona	32
32	Metabolismo de la nandrolona	32
33	Metabolismo del norclostebol	33
34	Metabolismo de la noretandrolona	34
35	Metabolismo de la oxandrolona	34
36	Fórmula estructural de la oximesterona	35
37	Metabolismo de la oximetolona	35
38	Metabolismo del estanozolol	36
39	Metabolismo de la estenbolona	37
40	Metabolismo de la trenbolona	37

## INDICE DE TABLAS

TABLA	CONTENIDO	PAG
1	Esteroides anabólicos con estructura 3-ceto-4-ene	11
2	Metabolismo esteroespecifico de los esteroides 3-ceto-4-ene	12
3	Andrógenos administrados como terapia por vía parenteral	38
4	Andrógenos administrados como terapia oral	39
5	Concentraciones hormonales del grupo II en ambas etapas del estudio	69
6	Concentraciones hormonales del grupo I en ambas etapas del estudio	70
7	Concentraciones hormonales de ambos grupos en la etapa II del estudio	71
8	Características del semen del grupo II en ambas etapas del estudio	77
9	Características del semen del grupo I en ambas etapas del estudio	78
10	Características del semen de ambos grupos en la etapa II del estudio	79
11	Viscosidad y licuefacción del semen de ambos grupos en la etapa II del estudio	80
12	Resultados del análisis del semen del grupo I en ambas etapas del estudio	82
13	Resultados del análisis del semen de ambos grupos en la etapa II del estudio	83
14	Diagnósticos del semen de ambos grupos en la etapa II del estudio	85
15	Pruebas de función hepática de ambos grupos en la etapa II del estudio	87

## RELACION DE ABREVIATURAS

$\alpha$ -MSH	Hormona estimulante de los melanocitos
ABP	Proteína transportadora de andrógenos
ACTH	Hormona adenocorticotrófica
AMPc	Adenosinmonofosfato cíclico
Bd	Bilirrubina directa
Bi	Bilirrubina indirecta
Bt	Bilirrubinas totales
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHL	Deshidrogenasa láctica
DHT	5 $\alpha$ -dehidrotestosterona
DNA	Acido desoxirribonucleico
E <sub>2</sub>	Estradiol
EA	Esteroides anabólicos
EAAS	Esteroides anabólicos androgénicos sintéticos
FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
LH	Hormona luteinizante
$\mu$ g	Microgramos
mg	Miligramos

NADPH	Nicotinadeninucleotido fosfatado reducido
pg	Picogramos
PRL	Prolactina
RM	Razón de momios
RNA	Acido ribonucleico
RNAm	Acido rinbonucleico mensajero
SHBG	Globulina transportadora de hormonas sexuales
T	Testosterona
TDM	Tasa de depuración metabólica
TeBG	Globulina transportadora de testosterona
TGO	Transaminasa glutamico-oxaloacética
TGP	Transaminasa glutamico pirúvica

## 1. INTRODUCCION

La observación, del hombre en el pasado, de que la castración lo convierte en un eunuco es uno de los acontecimientos que contribuye al nacimiento de la endocrinología. El descubrimiento de que los testículos constituyen una glándula de secreción interna se atribuye a Berthold, quien en 1849 mostró que el trasplante de gónadas a gallos castrados previene los signos típicos de castración (Wilson 1993). Esta fue la primera publicación de la evidencia experimental del efecto de una glándula endocrina. Sin embargo, la testosterona fue una de las últimas hormonas aisladas en forma pura. La testosterona es el esteroide androgénico principal y es producido en los individuos masculinos usualmente en los testículos. La testosterona se descubrió en 1935 por David y colaboradores, quienes la aislaron en testículos de toro pero no identificaron su estructura. La elucidación de la estructura por síntesis fue desarrollada en el mismo año (Buternandt 1935).

Se han descrito diversos andrógenos naturales más débiles, como el precursor de la testosterona, la androstenediona; el andrógeno suprarrenal, la dehidroepiandrosterona y los metabolitos de la dihidrotestosterona,  $5\alpha$ -androstano- $3\alpha,17\beta$ -diol y androsterona. Los primeros esteroides anabólicos sintéticos fueron la metiltestosterona, la mestalona y el metandriol, todas sintetizadas en 1935. En todos estos esteroides, se introduce un grupo metilo en la posición C- $17\alpha$ , lo cual hace que los esteroides  $17\alpha$ -metil sean efectivos cuando se administran por vía oral, ya que son metabolizados más lentamente (Ruzicka 1935).

La testosterona, el andrógeno más importante, es sintetizada en los testículos, los ovarios, y la corteza suprarrenal (Wilson 1993). En la circulación, la testosterona actúa como una prohormona en la formación de dos clases de esteroides: los andrógenos reducidos en la posición  $5\alpha$ , que intervienen como mediadores intracelulares en muchas de las acciones de los andrógenos, y los estrógenos, que estimulan algunos efectos androgénicos y bloquean otros. Así, el efecto neto de la acción de los andrógenos endógenos es la suma de los efectos de la hormona secretada (testosterona), su metabolito  $5\alpha$  reducido (dihidrotestosterona) y su derivado estrogénico (estradiol) (fig.1).

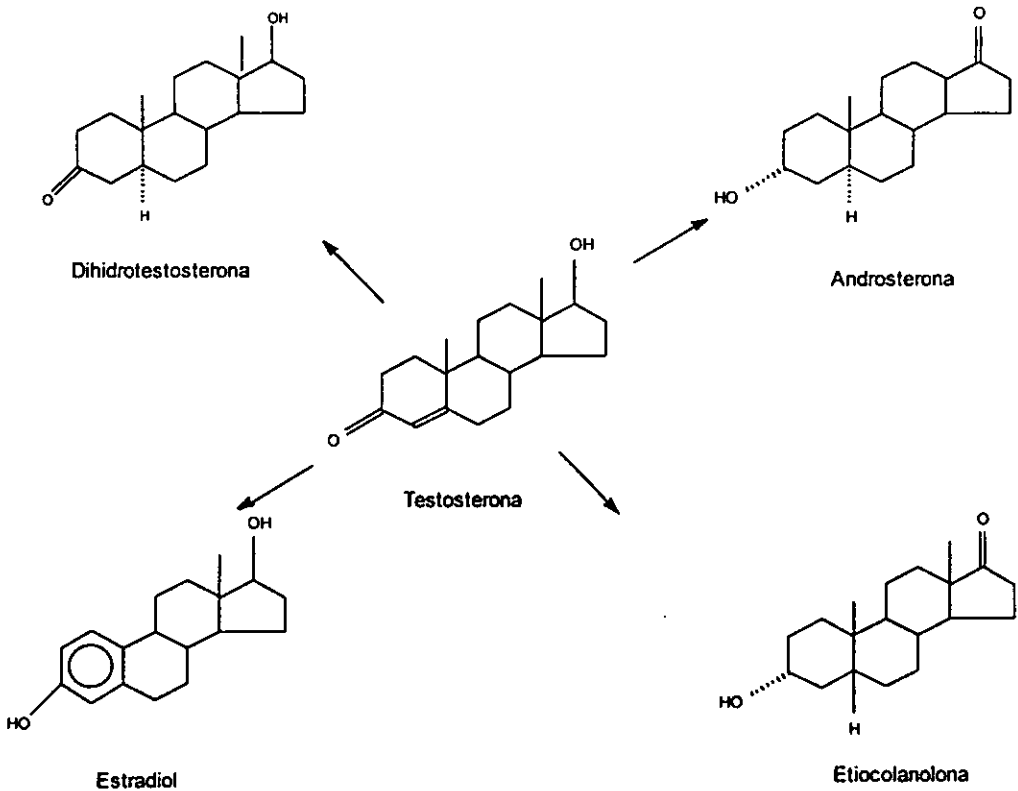


Fig 1 Metabolismo de los andrógenos

## 1.1 ANTECEDENTES GENERALES Y MARCO HISTORICO

Este trabajo inicia con un análisis breve de los antecedentes que permitieron una fácil adecuación para el interés de los objetivos particulares de este enfoque. Poco después de la identificación de la testosterona como principal andrógeno testicular se advirtió que esta hormona no era efectiva si se administraba como tal por vía oral o por inyección parenteral. La administración de testosterona o de dihidrotestosterona, es seguida por su absorción en la sangre portal y la rápida degradación en el hígado; sólo llegan a la circulación sistémica cantidades insignificantes de la hormona

(Wilson 1993). La administración parenteral también es seguida por un rápido metabolismo. En consecuencia, es necesario modificar la molécula del andrógeno para alterar sus propiedades o idear medios de administración que eviten estos problemas. Tres tipos de modificación de los andrógenos son clínicamente útiles. 1) la esterificación del grupo 17 $\beta$ -hidroxilo con cualquiera de los diversos ácidos carboxílicos disminuye la polaridad de la molécula, la hace más soluble en los vehículos lipídicos usados para su inyección. 2) La alquilación de la posición 17 $\alpha$  (como en la metiltestosterona y la fluoximesterona) también permite que los andrógenos sean efectivos por vía oral, porque los derivados alquilados son catabolizados lentamente en el hígado. 3) Se han realizado otras modificaciones de la estructura en forma empírica. En algunos casos, el efecto es retardar la inactivación; en otros, aumentar la potencia y en otros alterar su metabolismo. La 19-nortestosterona así como la dihidrotestosterona se unen con mayor fuerza al receptor de andrógenos (Wilson 1980).

## 1.2 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ESTEROIDES

Los esteroides son un grupo de compuestos que muestran un amplio espectro de efectos biológicos. Su nombre se deriva de la palabra griega estereos, sólido, lo cual denota que los esteroides constituyen una fracción sólida residual que permanece después de la saponificación de las grasas animales (Loza 1995).

Los esteroides son lípidos no saponificables, poco solubles en agua, solubles en solventes orgánicos, y que tienen en común poseer un núcleo químico básico llamado ciclopentanoperhidrofenantreno, el cual es un hidrocarburo cíclico que está constituido por 17 átomos de carbono dispuestos en tres anillos de seis átomos de carbono, ciclohexanos y un anillo de cinco átomos, ciclopentano. (fig. 2)

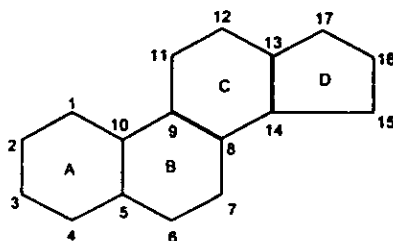


Fig 2 Ciclopentanoperhidrofenantreno



El núcleo del esteroide es una estructura anular completamente reducida, es decir, cada átomo de carbono tiene sus valencias totalmente saturadas por átomos de hidrógeno, carbono o ambos. Constituye un hidrocarburo de 18 átomos de carbono denominado estrano, cuando a esta molécula se le introduce otro metilo en el C-10, constituye un hidrocarburo de 19 átomos denominado androstano, la adición de dos átomos de carbono mas en el C-17, constituye una molécula de 21 átomos, denominado pregnano.

Estas son las estructuras químicas básicas de las hormonas esteroideas con actividad estrogénica, androgénica y progestacional (fig. 3).

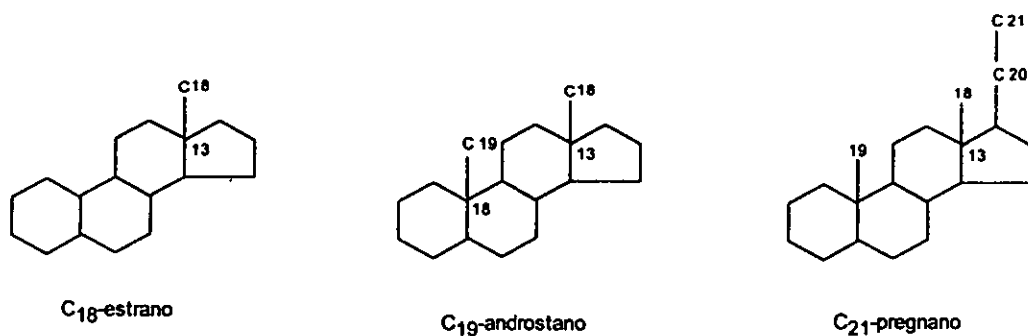


Fig 3

El precursor común de todas las hormonas esteroideas es el colesterol, el cual es un hidrocarburo de 27 átomos de carbono que tiene una cadena lateral alifática de seis átomos de carbono unida al C-20, a esta estructura se le denomina colestano (fig.4).

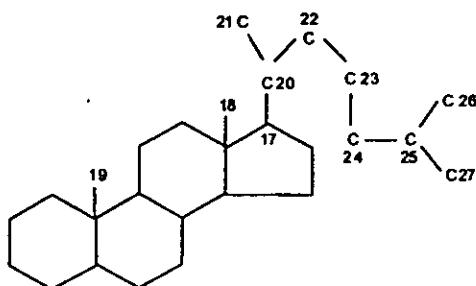


Fig 4 C<sub>27</sub>-colestano

La nomenclatura de las hormonas esteroides se puede realizar mediante tres diferentes formas: a) trivial, b) semitrivial, c) sistemática, esta última señala la estructura y configuración estereoquímica de la molécula, describiendo el hidrocarburo básico e indicando por medio de prefijos y sufijos el tipo y sitio de sus modificaciones, así como el estereoisomerismo involucrado; por ejemplo el nombre sistemático de la testosterona es:  $\beta$ -hidroxi-4-androsteno-3 ona.

### 1.3 ANDRÓGENOS

Los andrógenos son las hormonas esteroides que determinan el fenotipo masculino durante la vida intrauterina, y son las responsables de las características masculinas de adulto. La estructura química básica es el androstano, los principales andrógenos naturales son la androstendiona, testosterona y la 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona.

#### 1.3.1 BIOSÍNTESIS DE LA TESTOSTERONA

La biosíntesis de novo de los andrógenos, se inicia a partir de acetil-Coenzima A y utiliza invariablemente colesterol como intermediario, los órganos encargados de la esteroidogénesis tienen la capacidad de utilizar el colesterol circulante como precursor en la formación de hormonas con actividad androgénica. El primer paso en la vía de biosíntesis de los andrógenos lo constituye la conversión, a nivel mitocondrial, de colesterol a pregnenolona, que tiene como paso limitante la hidroxilación enzimática en C-20, este paso limitante se activa selectivamente en el testículo del adulto por medio de la hormona luteinizante, mientras que en la vida embrionaria es activado mediante la gonadotropina coriónica de origen trofoblástico.

La biotransformación de pregnenolona a androstendiona y testosterona en los mamíferos puede proceder a través de dos diferentes rutas o vías metabólicas, según el órgano endócrino, la especie o ambos. Estas vías se han designado como "delta 5" y "delta 4", según la localización del punto de insaturación de los compuestos intermediarios. La biosíntesis de testosterona, a partir de pregnenolona en las células de Leydig del testículo humano, opera fundamentalmente, aunque no en forma exclusiva, por la vía de la "delta 5". El primer paso en esta secuencia biosintética es la 17  $\alpha$ -hidroxilación de la pregnenolona, paso siguiente del rompimiento de la cadena lateral por medio de la acción de la 17.20 esteroide liasa.

La acción secuencial de estas dos enzimas dan como resultado de formación de la dehidroepiandrosterona, compuesto de 19 átomos de carbono, que aún conserva el doble enlace entre los carbonos 5 y 6 ( $\delta$  5) y el grupo hidroxilo en el carbono 3 presente en la molécula de la pregnenolona.

La reducción en C-17 de la cetona de la dehidroepiandrosterona por acción de la 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, da lugar a la formación del delta-5-androstendiol. Esta reacción enzimática es reversible y su dirección esta determinada por el pH. Tanto la dehidroepiandrosterona como el  $\delta$ -5-androstendiol poseen una discreta actividad androgénica cuando se administran en forma sistémica. El paso final lo constituye la biotransformación del  $\delta$ -5-androstendiol a testosterona, que se cataliza por medio del sistema enzimático  $\delta$  5-3  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa y 3-citoesteroide  $\delta$ 4-  $\delta$ 5-isomerasa, que se localiza en la fracción microsomal (fig.5).

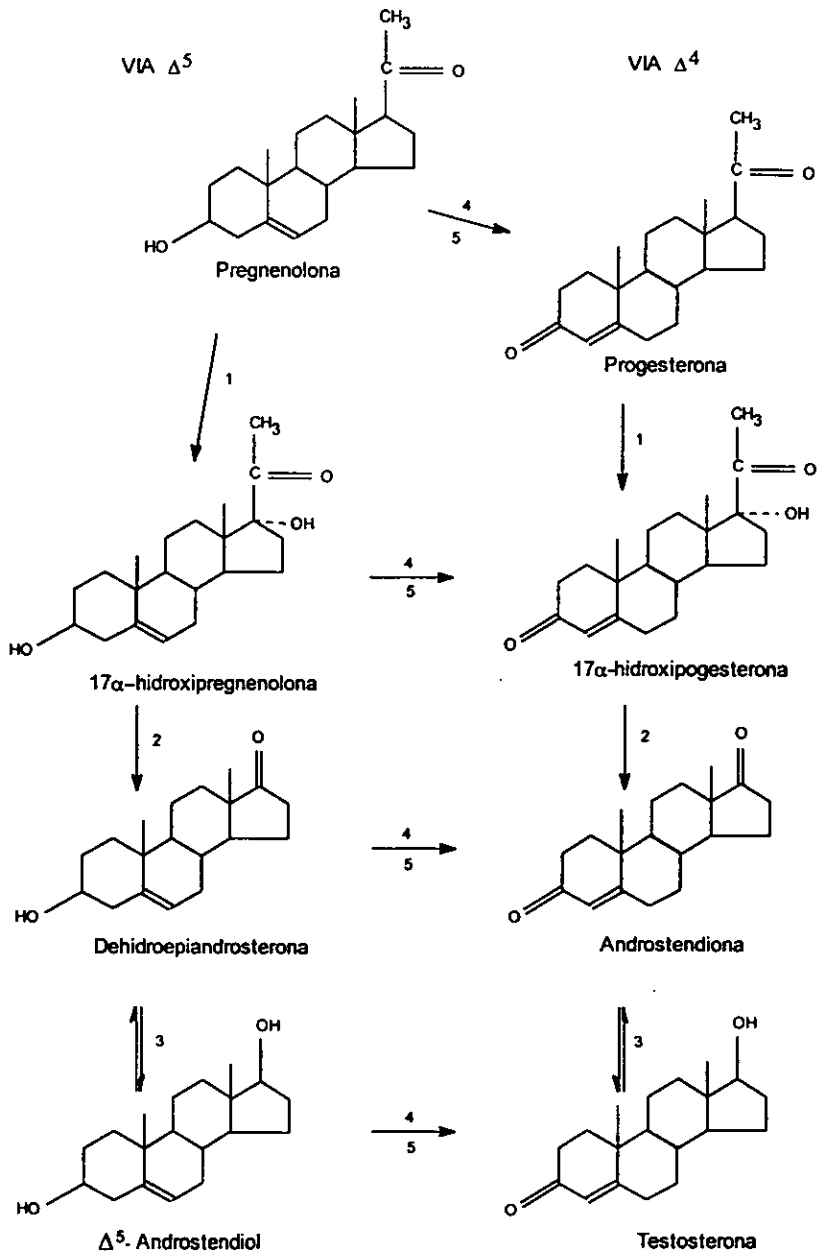


Fig 5 Vías de biosíntesis de andrógenos

(Tomado de: Loza MC, Lemus AE y Pérez-Palacios G. Metabolismo de hormonas esteroideas. En: Díaz-Zagoya J y Hicks JJ (Eds). Bioquímica. UNAM, 1995.

La transformación biológica de testosterona a 5  $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT), se realiza en órganos o estructuras androgenosensibles, androgenodependientes o ambas, esto requiere de la reducción del doble enlace del anillo A (Carbono 4-5) y este paso es mediado por la 5  $\alpha$ -esteroide reductasa (fig.6). La DHT posee una potencia androgénica mayor que la testosterona.

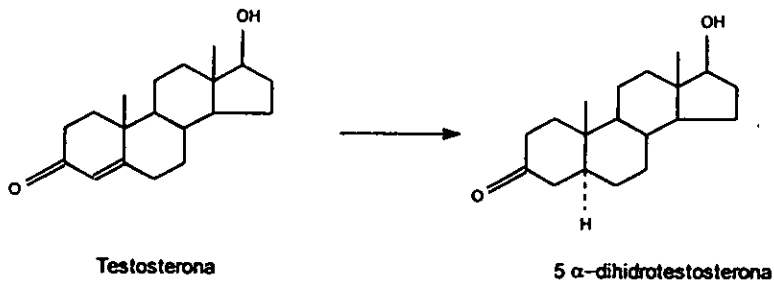


Fig 6 Biotransformación de testosterona a 5 $\alpha$  dehidrotestosterona

A partir de DHT por reducción en el anillo A de la molécula por acción de dos enzimas específicas se pueden sintetizar dos androstandioles, el 3  $\alpha$ , 5  $\alpha$ -androstandiol, el cual es un derivado tetrahidroreducido de la testosterona, este se forma a partir de DHT por acción de la 3  $\alpha$ -hidroesteroide deshidrogenasa, esta reacción es reversible. Este compuesto tiene una actividad androgénica muy potente.

Otro compuesto que se forma a partir de DHT es el 3  $\beta$ , 5  $\alpha$ -androstandiol, la cual es mediada por la acción de la 3- $\beta$ ,hidroesteroide deshidrogenasa, este no es un proceso totalmente reversible como el anterior (fig.7). (Loza 1995)

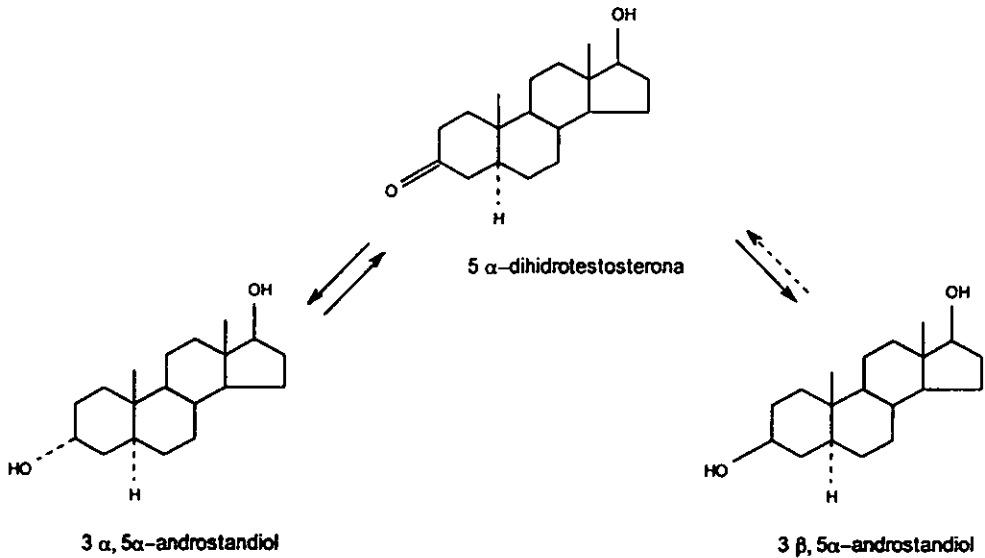


Fig 7 Formación de androstandioles

#### 1.4. METABOLISMO DE ESTEROIDES ANDROGÉNICOS

El metabolismo de la testosterona puede tomarse como una vía metabólica base para todos los Esteroides Anabólicos Androgénicos Sintéticos (EAAS). Las enzimas que convierten la testosterona en sus distintos metabolitos son además activos hacia los EAAS cuando grupos y configuraciones similares se encuentran presentes. El metabolismo de la testosterona ha sido investigado en varios tejidos tanto *in vivo* como *in vitro* en varios modelos animales y en estudios clínicos en humanos (Slaunwhite 1958, Baulieu 1964, Zumoff 1976). Varios de estos estudios se llevaron a cabo con C testosterona para identificar los metabolitos de la testosterona. Se han publicado varios trabajos acerca del elevado número de metabolitos (Kochakian 1990, Rendic 1993.), los metabolitos de la testosterona comúnmente excretados por orina son la androsterona (3α-hidroxi-5α-androstan-17-ona), eticolanolona (3α-hidroxi-5β-androstan-17-ona), epiandrosterona (3β-hidroxi-5α-androstan-17-ona), 5α-androstan-3β,17β-diol y el 5α-androstan-3β-17β-diol, los cuales son detectados en orina en el muestreo rutinario de drogas y son parte del perfil de esteroides. Estos metabolitos son producidos por reacciones oxidoreductivas en C-3, C-4, C-5 y C-17.

### 1.4.1 METABOLISMO FASE I.

Las reacciones de la fase 1 usualmente convierten al esteroide por medio de reacciones catalizadas por enzimas (ejem: oxidación, reducción o hidroxilación) en compuestos más polares para inactivar a la droga y para facilitar su excreción.

#### 1.4.1.1 METABOLISMO DEL ANILLO A.

**Reducción de  $5\alpha$  y  $5\beta$ .** La etapa inicial y paso limitante en el metabolismo del esteroide 3-ceto-4-eno, como la testosterona, es la reducción de la doble unión del C4-5. La reducción produce un centro asimétrico en C-5, formando dos isómeros con configuración  $5\alpha$  y  $5\beta$ . Las enzimas que catalizan las reacciones,  $5\alpha$ -reductasa y  $5\beta$ -reductasa, se encuentran primordialmente en el hígado (Clark 79), la  $5\alpha$ -reductasa principalmente en el retículo endoplásmico y  $5\beta$ -reductasa en el citoplasma. Ambas enzimas requieren de NADPH como un cofactor. Una vez reducida la doble unión, el grupo 3-ceto se transforma inmediatamente (fig.8) (Bjorkhem 1969).

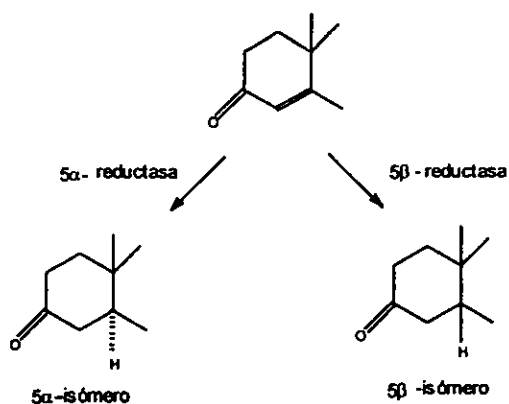


Fig 8 Metabolismo del anillo A

La tabla 1 muestra las reducciones propuestas y observadas para isómeros  $5\alpha$  y  $5\beta$  para los EAAS 3-ceto-4-ene.

Tabla 1 EAAS con estructura 3-ceto-4-ene, reducción del doble enlace C-4,5 en su vía metabólica.

<b>Esteroides anabólicos androgénicos</b>	<b>Metabolitos <math>5\alpha</math> / <math>5\beta</math> reducidos</b>
Bolasterona	$5\beta$ -isómero
Boldenona	$5\beta$ -isómero
Calusterona	$5\alpha$ -/ $5\beta$ -isómero
4-Cloro-1,2-dehidro-17 $\alpha$ - metiltestosterona	Detectado solo el $5\beta$ -isómero
Clostebol	Detectados ambos isómeros
Fluoximesterona	Detectado $5\alpha/5\beta$ -isómero
Formebolona	No detectado
Metandienona	$5\beta$ -isómero
Metiltestosterona	$5\alpha/5\beta$ -isómero
Mibolerona	Detectado sólo $5\beta$ -isómero
Nandrolona	$5\alpha/5\beta$ -isómero
Norclostebol	Detectado: ambos isómeros
Noretandrolona	Se han reportado ambos isómeros
Oximesterona	No detectado
Testosterona	$5\alpha/5\beta$ -isómeros
Trenbolona	No detectado

La cantidad de isómeros  $5\alpha$  y  $5\beta$  producidos depende de la estructura del esteroide, estructuras 3-ceto-androsta-1,4-dieno, tales como la metandienona y boldenona, no producen isómeros  $5\alpha$  (Buternandt 1935). Las diferencias en la estructura del anillo D influyen fuertemente en la actividad de ambas enzimas. Como se muestra en la tabla 2, el metabolismo de la testosterona a sus isómeros reducidos  $5\alpha$  y  $5\beta$  se presenta en una relación 1:6, mientras que para los metabolitos del 17-ceto (androsterona y etiocolanolona) la relación fue mas o menos 1:1. Para la reducción del 11 $\beta$ -hidroxiandrosteno-4-ene-3,17-diona que comúnmente es metabolizado al isómero  $5\alpha$ , la relación  $5\alpha$ - $5\beta$  fue de mas o menos 15:1 (Schanzer 1993) (tabla 2).



Tabla 2 Metabolismo esteroespecifico de los esteroides 3-ceto-4-ene a esteroides 5 $\alpha$  y 5 $\beta$  ( en relación a la estructura del anillo D del metabolito).

Substancia	Mg	Estructura del anillo D			
		17 $\beta$ -Hidroxi		17-Ceto	
		5 $\alpha$ <sup>a</sup>	5 $\beta$ <sup>a</sup>	5 $\alpha$	5 $\beta$
D <sub>3</sub> -Testosterona	20	13	87	53	47
	2	9	91	47	53
D <sub>7</sub> -11 $\beta$ -Hidroxiandrost-4-en-3,17-diona	20	NE	NE	94	6
Nandrolona	20	15	85	72	28
Metiltestosterona	10	17	83	--	--
	100	14	86	--	--
Bolasterona	20	0	100	--	--
Calusterona	40	22	78	--	--
Boldenona	22	0	100	0	100
	80	0	100	0	100
Metandienona	22	0	100	--	--
	40	0	100	--	--

<sup>a</sup>-Resultados expresados como % de esteroide en forma 5 $\alpha$  o 5 $\beta$ .

NE, no estimado.

Fuente: Schänzer. Metabolism of anabolic androgenic steroids. 1996

**Reducción 3 $\alpha$  y 3 $\beta$ -hidroxi.** Después de la reducción de la doble ligadura del C4,5, la cual no es reversible, el grupo 3-ceto en el isómero 5 $\alpha$  se reduce rápidamente tanto por la 3 $\alpha$ -hidroxi-esteroide deshidrogenasa como por la 3 $\beta$  hidroxiesteroide deshidrogenasa (Trager 1977). En el metabolismo de la testosterona después de se administra oralmente o por inyección intramuscular, comúnmente se producen isómeros 3  $\alpha$ -hidroxi, y solo se producen pequeñas cantidades de metabolitos 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$  (Zimmerman 1986). En el metabolismo de EAAS con grupo secundario de 17 $\beta$ -hidroxi se forman los isómeros 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstan, por ejemplo, para la nandrolona, drostanolona, mestrelona y clostebol (DeBoer 1992, Goudreault 1996). Para el clostebol encontramos que el 3 $\beta$ -sulfato es el metabolito más excretado (fig.9).

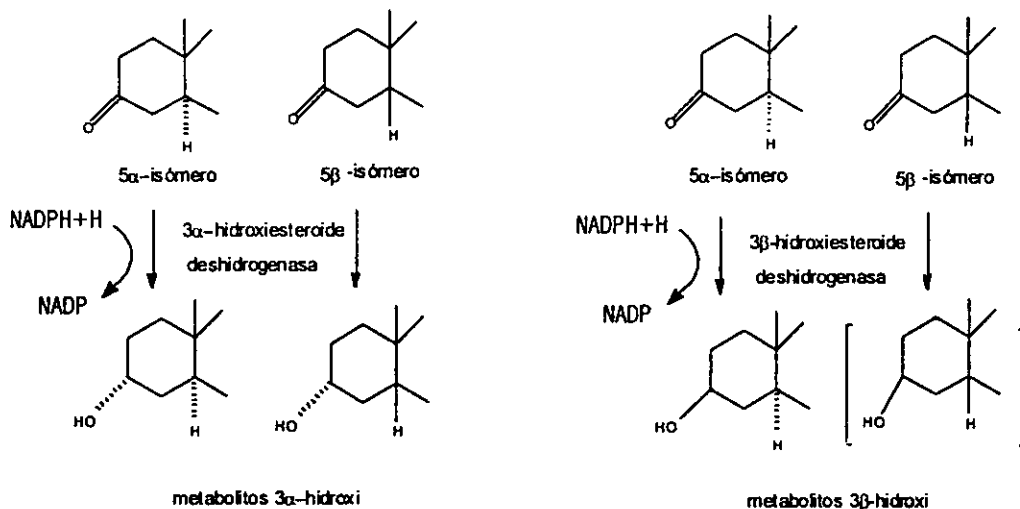


Fig. 9 Metabolismo del anillo A

**1,2-hidrogenación de esteroides 3-ceto-androstan-1,4 dieno.** La hidrogenación de la doble unión C-1,2 en esteroides 3-ceto-androstan-1,4 dieno (fig. 10) se ha reportado para la metandienona. Un estudio de excreción administrando 17 $\alpha$ -metil-5 $\beta$ -andros-1-ona-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, por vía oral, mostró que la doble unión C-1,2 se reduce en presencia del grupo alílico 3-hidroxi, y ambos esteroides se excretan en la orina después de conjugarse. (Schanzer 1991)

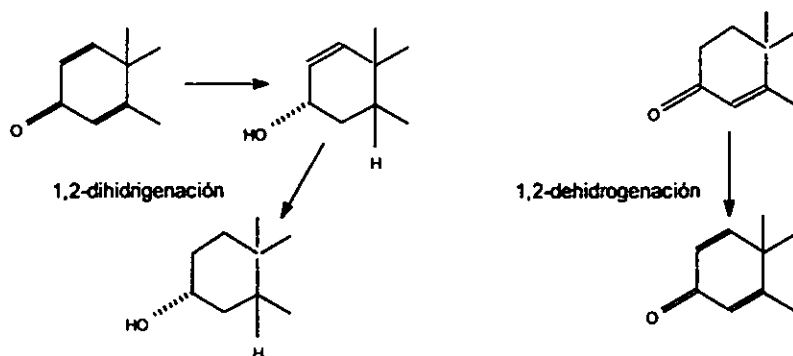


Fig.10 Metabolismo del anillo A

### 1.4.1.2 METABOLISMO DEL ANILLO B.

**6 $\beta$ -hidroxilación.** El metabolismo del anillo B es más acentuado para esteroides 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil donde la reducción del anillo A está limitada por la presencia de una doble unión C-1,2 como en la metandienona y 4-cloro-1,2-dehidro-17 $\alpha$ -metiltestosterona y por el átomo de flúor del C-9 $\alpha$  en la fluoximesterona. La hidroxilación en la posición C-6 $\beta$  es la vía metabólica principal en estos esteroides anabólicos (Rongone 1963, Duberck 1983, Schanzer 1995). Estudios de excreción no han detectado ningún metabolito 6 $\alpha$ -hidroxi (fig.11).

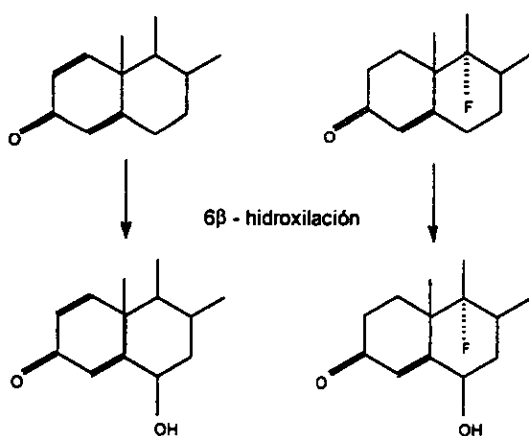


Fig.11 Metabolismo del anillo B

**6,7-Dehidrogenación.** Es una vía metabólica menor, observada solo en el metabolismo de la metandienona (Carvalho 1993). En un estudio de excreción con metandienona, el metabolito 6,7-dehidro se obtuvo después de la extracción de dietil éter de la orina alcalinizada (pH mayor de 12) pero no se encontró con pH de 7.0.

### 1.4.1.3 METABOLISMO DEL ANILLO C.

**12-hidroxilación.** Los cambios metabólicos en el anillo C de esteroides anabólicos son sencillos. La 12-hidroxilación fue propuesta inicialmente por para el metabolismo de 4-cloro-1,2-dehidro-

17alfa-metiltestosterona (Durbeck 1983). Schanzer y colaboradores confirmaron la 12-hidroxilación de la metandienona, estanozolol, y 4-clor-1,2-dehido-17alfa-metiltestosterona (Schanzer 1990).

#### 1.4.1.4 METABOLISMO DEL ANILLO D

**17-oxidación del grupo 17β-hidroxi.** La vía mejor conocida de los esteroides 17β-hidroxi, es la oxidación enzimática por la 17β-hidroxi esteroide deshidrogenasa para formar el esteroide 17-ceto (Williams 1979). Los metabolitos 17-ceto se encuentran en la mayoría de los metabolitos de testosterona excretados y en todos los EAAS con un grupo secundario 17β-hidroxi, como la boldenona, clostebol, drostanolona, mesterolona, metenolona, nandrolona, norclostebol y estenbolona. ( fig. 12)

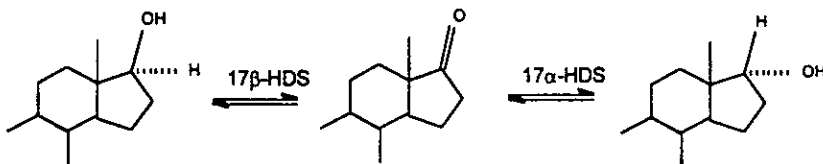


Fig. 12 metabolismo del anillo D

**17β-hidroxilación de esteroides 17-ceto.** El grupo 17-ceto puede revertirse al grupo hidroxi por la misma enzima, la 17-hidroxi esteroide deshidrogenasa para la configuración 17β-hidroxi.

**17α-hidroxilación de esteroides 17-ceto.** La excreción de un metabolito 17 α-hidroxi se observa solamente en el metabolismo humano de la trenbolona (Deboer 1991). Se asume que el grupo 17α-hidroxi se forma vía el metabolito 17-ceto, lo cual soporta la probable existencia de 17α-hidroxi esteroide deshidrogenasa en humanos. Esto se confirma además, por la excreción de 17-epitestosterona (17α-testosterona). Su producción vía metabolito 17-ceto fue propuesta por Williams en 1979, pero no se observó la formación de 17α-testosterona después de la administración oral de testosterona a machos (Zimmerman 1986). La explicación a esto, puede ser la producción local de 17α-hidroxi esteroide deshidrogenasa en los órganos productores de testosterona (testículos, ovarios). En los órganos la epitestosterona quizás se forma como un

producto colateral en la síntesis de testosterona vía androst-4-ene-3,17-diona. La aplicación exógena de testosterona continua con un rápido metabolismo en el hígado a tal grado que la testosterona sin cambios apenas puede alcanzar las regiones donde se encuentra la enzima 17 $\alpha$ -hidroxi esteroide deshidrogenasa.

En el estudio del metabolismo del estanozolol, los cuatro posibles isómeros con la estructura 16,17-dihidroxi-17-metil fueron sintetizados y sus índices de retención mostraron el orden siguiente: 16 $\beta$ -hidroxi-17-epistanozolol < 16 $\alpha$ -hidroxi-17-epistanozolol < 16 $\alpha$ -hidroxi-estanozolol < 16 $\beta$ -hidroxi-estanozolol. (Schanzer 1990).

## 1.4.2. METABOLISMO FASE II

Las reacciones en la fase II, también llamadas reacciones conjugadas, actúan para acoplar el esteroide anabólico o sus metabolitos con ácido glucurónico o sulfato. La conjugación ayuda a la eliminación del esteroide del organismo. Ambas reacciones conjugadas se controlan enzimáticamente por glucuronidación, la cual involucra al ácido glucurónico como sustrato y por sulfatación por la 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato.

No todos los esteroides anabólicos y sus metabolitos se excretan como conjugados. Aun así podemos distinguir entre metabolitos de metandiona, fluoximesterona, 4-cloro-1,2-dehidro-17 $\alpha$ -metiltestosterona, formobolona y dos metabolitos de estanozolol en pequeñas cantidades.

### 1.4.2.1 CONJUGACIÓN DEL ANILLO A

**Sulfatación y glucuronidación del grupo 3-hidroxi.** En el metabolismo de esteroides anabólicos, la reducción del grupo 3-ceto produce principalmente la configuración 3 $\alpha$ -hidroxi. Los esteroides 3 $\alpha$ -hidroxi son conjugados con ácido glucurónico sin importar tanto si el esteroide tiene configuración 5 $\alpha$  o 5 $\beta$  (Trager 1977). Los esteroides 3 $\beta$ -hidroxi por otro lado, son excretados como sulfatos 3 $\alpha$ -O- $\beta$ -glucurónidos son los principales metabolitos de los EAAS; de cualquier manera, algunos andrógenos se excretan también como sulfatos, ejem. androsterona, eticolanolona, epiandrosterona (el principal metabolito excretado) testosterona y epitestosterona (fig.13).

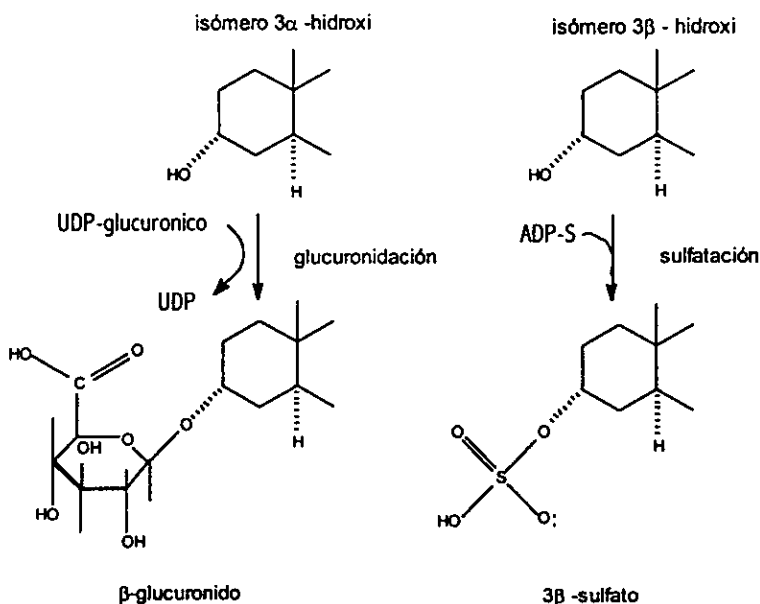


Fig. 13 Conjugación del grupo 3-hidroxi: glucuronidación y sulfatación

#### 1.4.2.2 CONJUGACIÓN EN EL ANILLO D

**Glucuronidación del grupo secundario 17 $\beta$ -hidroxi.** La glucuronidación en el grupo 17 $\beta$ -hidroxi en esteroides secundarios 17 $\beta$ -hidroxi se conoce bien para la testosterona. Los EAAS con grupos secundarios 17 $\beta$ -hidroxi como la metenolona, mesterolona, drostanolona, y clostebol y son excretados como conjugados que están hidrolizados anteriormente con  $\beta$ -glucurónidos provenientes de la *E. coli*. Esta enzima es altamente específica para la hidrólisis de  $\beta$ -glucurónidos de grupos alcohólicos, especialmente en esteroides. La especificidad de esta hidrólisis enzimática nos permite asumir que estos esteroides conjugados se excretan como 17 $\beta$ -glucurónidos.

**Glucuronidación del grupo 17 $\beta$ -hidroxi terciario en esteroides 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil.** La metandienona se excreta en pequeña cantidad como glucurónido, un hallazgo confirmado por la síntesis de la metandienona 17 $\beta$ -glucurónido (Schanzer, Homing, Opfermann, no publicado). La fluoximesterona y 4-cloro-1,2-dehidro-17 $\alpha$ -metiltestosterona también se excretan como 17 $\beta$ -glucurónidos, pero en mayor cantidad que la metandienona (fig. 14).

**Sulfatación del grupo terciario 17 $\beta$ -hidroxi en esteroides 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil y 17-epimerización.** La sulfatación en el grupo 17 $\beta$ -hidroxi en esteroides 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil fue descrita en primera instancia para la metandienona en caballos (Edlund 1989). Se ha demostrado la 17-epimerización para varios esteroides 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil (Schanzer 1991). La distribución de los productos de la reacción es similar en varios estudios de excreción de EAAS. (fig.14)

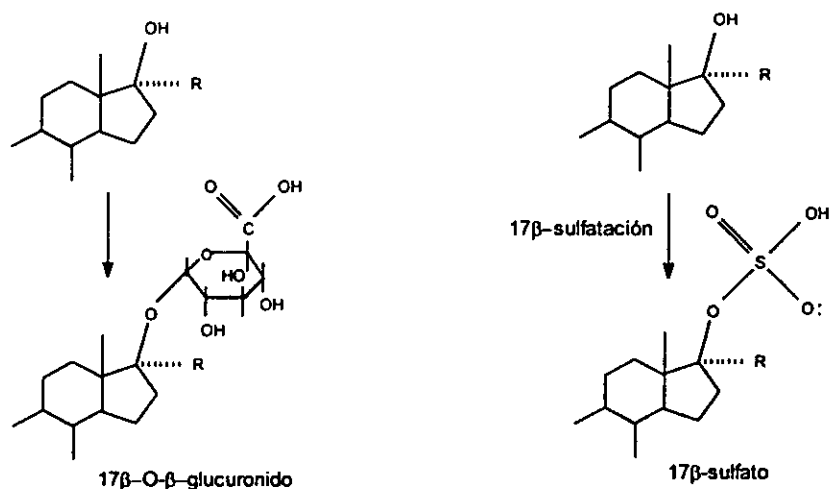


Fig. 14 Glucuronidación y sulfatación de grupos 17-hidroxi

## 1.5 ESTEROIDES ANABOLICOS SINTETICOS

### 1.5.1 ESTRUCTURA Y METABOLISMO

#### BOLASTERONA

La síntesis de la bolasterona (7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-17 $\beta$ -hidroxiandrost-4-en-3-ona) fue reportada por Campbell y Babcock en 1959. La bolasterona se detectó en la fracción conjugada y se puede hidrolizar con  $\beta$ -glucuronidasa; de esta manera, se asume que la bolasterona se excreta como un glucurónido 3-enol.

Los metabolitos tetrahidro-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-5 $\beta$ -androstando-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (Tchaikowsky 1979) y el 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-5 $\beta$ -androstando-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (Donike 1988) se excretan como conjugados (hidrolizados con  $\beta$ -glucuronidasa) y se pueden detectar por un periodo más largo después de la ingestión del esteroide. La estructura de ambos metabolitos se confirmó por comparación con el compuesto sintetizado (Schanzer 1993). La generación del 17-epímero se puede explicar vía un 17 $\beta$ -sulfato. Los metabolitos tetrahidro se excretan como bis-conjugados, con glucuronidación en el grupo 3 $\alpha$ -hidroxi y sulfatación en el grupo 17 $\beta$ -hidroxi. El 17 $\beta$ -sulfato sufre una degradación en la orina para generar el 17-epímero y el correspondiente metabolito 18-nor (Masse 1989). Ambos productos de reacción todavía están conjugados en el grupo 3 $\alpha$ -hidroxi y se pueden hidrolizar con  $\beta$ -glucuronidasa (fig.15).

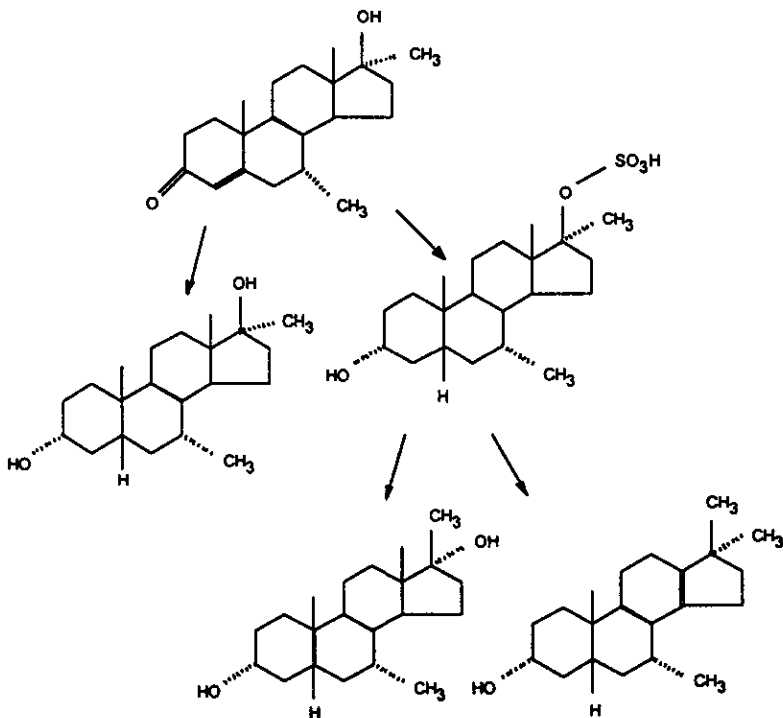


Fig.15 Metabolismo de la bolasterona



## BOLDENONA

La boldenona fue sintetizada en 1956 por Meystre. Su metabolismo fue investigado por Galleti y Gardi en 1971. Donike y colaboradores publicaron en 1992 un método GC-MS para identificar metabolitos de la boldenona excretados en la orina humana. Las vías metabólicas principales en el metabolismo de la boldenona se muestran en la figura 16, la misma boldenona se excreta como un conjugado 17 $\beta$ , presumiblemente como un 17 $\beta$ -glucurónido debido a su hidrólisis específica con  $\beta$ -glucuronidasa. La reducción de la doble ligadura C-4,5 es estereoespecífica y produce la configuración 5 $\beta$ . No se detectan metabolitos 5 $\alpha$ . Los principales metabolitos de la boldenona son 17 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -androst-1-en-3-ona. (Tchaikowsky 1979), 5 $\beta$ -androst-1-ene-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (Donike 1988), y 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -androst-en-1-17-ona (Schanzer 1993). Se ha reportado la excreción de boldenona y sus metabolitos en bajas concentraciones en la orina sin la administración de esteroides externos (Schanzer 1995).

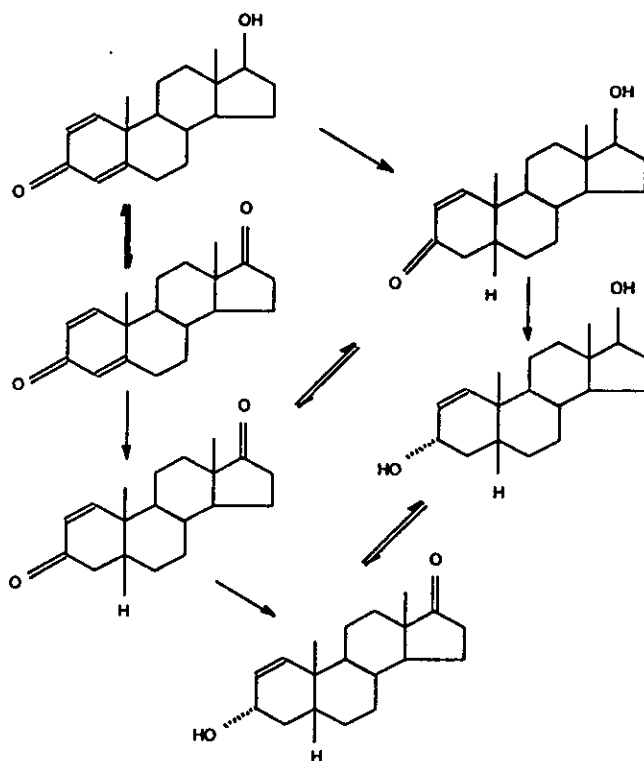


Fig. 16 Metabolismo de la boldenona

## CALUSTERONA

Calusterona ( $7\beta,17\alpha$ -dimetil- $17\beta$ -hidroxiandrost-4-en-3-ona) fue sintetizada en 1959 (Campbell 1959) y es un epimero C-7 de la bolasterona. Se excreta sin cambios pero como un conjugado. Al realizar la hidrólisis del conjugado con  $\beta$ -glucuronidasa, la glucuronidación se lleva a cabo en el grupo terciario  $17\beta$ -hidroxi.

Comparada con la bolasterona, la reducción de la doble ligadura del C 4,5 produce el metabolito  $5\beta$  ( $7\beta,17\alpha$ -dimetil- $5\beta$ -androstano- $3\alpha,17\beta$ -diol;2) y metabolito  $5\alpha$  ( $7\beta,17\alpha$ -dimetil- $5\alpha$ -androstano- $3\alpha,17\beta$ -diol;3) y cuya proporción fue de 4:1 (fig.17)

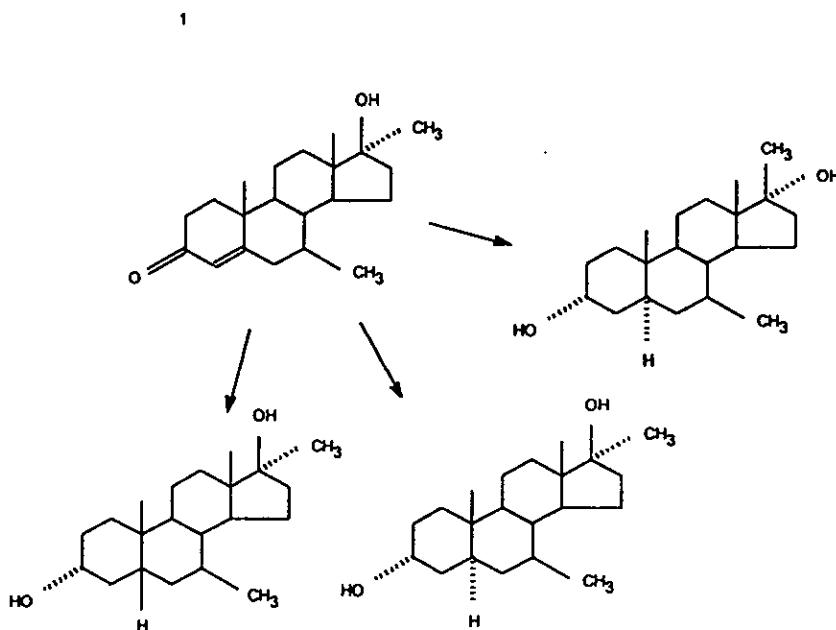


Fig.17 Metabolismo de la calusterona

## 4-CLORO-1,2-DEHIDRO-17ALFA-METILTESTOSTERONA

Este esteroide se sintetizó en 1960 (Schubert 1963) y fue el más usado por los atletas de la Alemania del Este hasta el año de 1990. En estudios metabólicos realizados en humanos con este esteroide, se comunicó la excreción urinaria de  $6\beta$ -hidroxi,  $16\beta$ -hidroxi y  $6\beta,16\beta$ -dihidroxi. Actualmente el abuso del 4-clo-1,2-dehidro-17 $\alpha$ -metiltestosterona se controla al monitorizar el metabolito  $6\beta$ -hidroxi (Tchaikowsky 1979). Investigaciones recientes del metabolismo del 4-clo-1,2-dehidro-17 $\alpha$ -metiltestosterona han comunicado que varios metabolitos se excretan durante un largo período después de su administración (Schanzer 66), uno de ellos, el 4-clo-3 $\alpha,6\beta,17\beta$ -trihidroxi-17 $\alpha$ -metil-5 $\beta$ -androst-1-en-ona, se puede detectar después del noveno día de la administración oral de 40 mg de 4-clo-1,2,-dehidro-17 $\alpha$ -metiltestosterona (fig. 18).

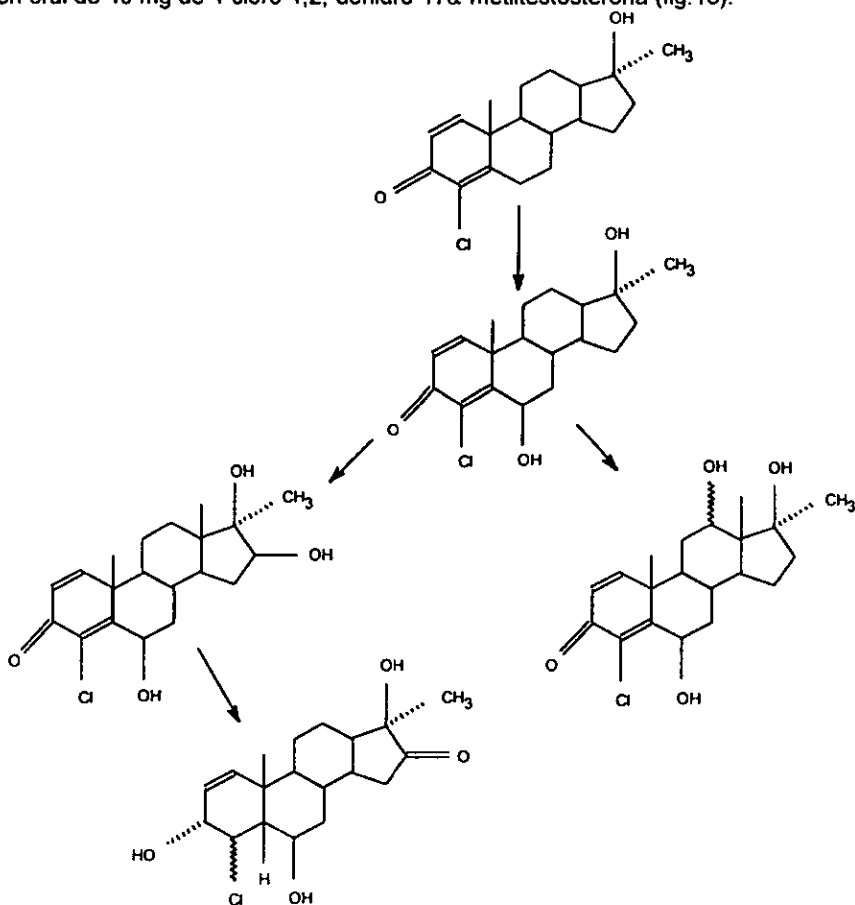


Fig. 18 Metabolismo de la 4-clo-1,2-dehidro-17 $\alpha$ -metiltestosterona

### CLOSTEBOL (4-CLOROTESTOSTERONA)

Clostebol (4-cloro-17 $\beta$ -hidroxiandros-4-en-3-ona) se sintetizó en 1956 (Camerino 1956, Ringold 1959). Los metabolitos predominantes se oxidaron en productos 17-cetos y el anillo A se reduce a bis y metabolitos tetrahydro. Después de la administración oral de 20 mg de clostebol se detectaron cinco metabolitos principales y el de mayor excreción fue el 4-cloro-3 $\alpha$ -hidroxiandros-4-en-17-ona. Otro metabolito hidroxilado en C-16 y con reducción total del anillo A, se detectó de manera abundante y confirmó por GC-MS. El metabolito 17-ceto-tetrahydro que se excreta como glucurónido, es el que se ha detectado por más tiempo después de la administración de clostebol (fig. 19).

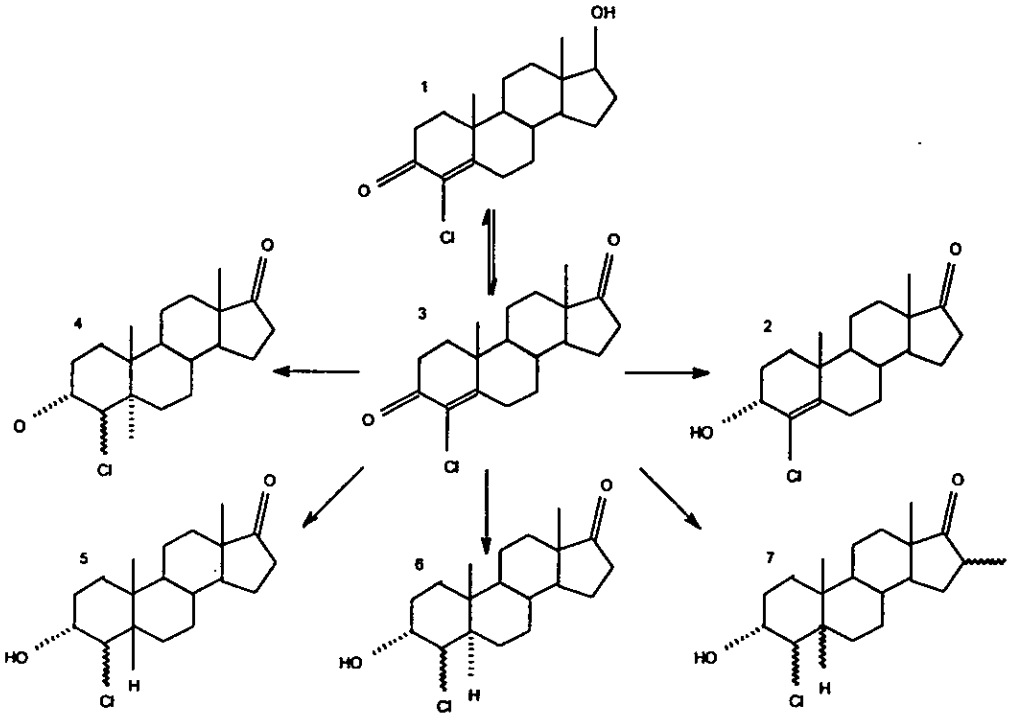


Fig.19 Metabolismo del clostebol

## DROSTANOLONA

Drostanolona (17 $\beta$ -hidroxi-2 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-3-ona) se sintetizó en 1959 (Ringold 1959). Se administra por vía oral como éster 17-ácido propiónico. El principal metabolito es el 17-ceto-oxidado 3 $\alpha$ -hidroxi reducido, producto de la 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-17-on, el cual comparado con el metabolismo de la testosterona es el análogo del 2 $\alpha$ -metil-androsterona (fig20).

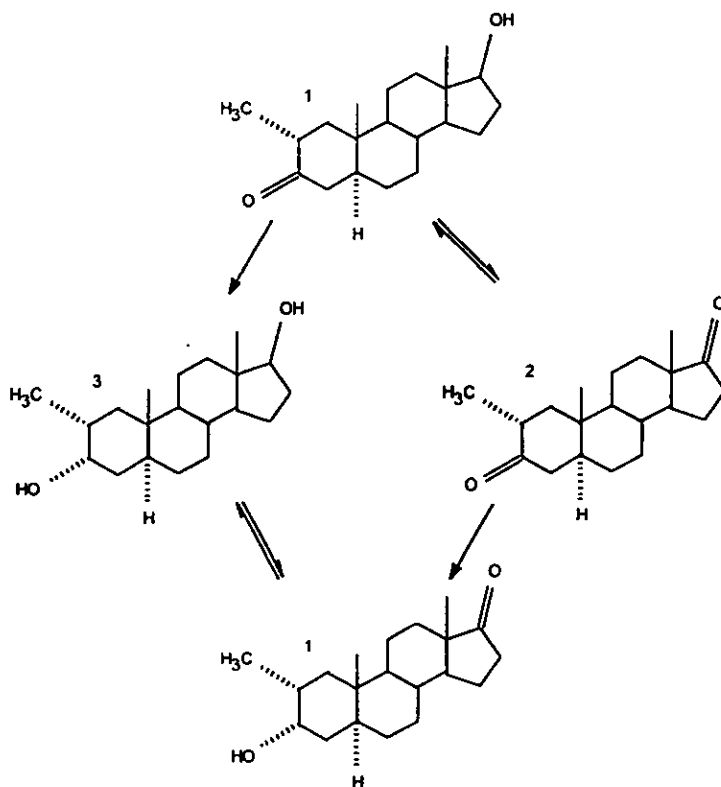


Fig.20 Metabolismo de la drostanolona

## ETILESTRENOL

Etilestrenol (19-nor-17 $\alpha$ -pregnan-4-en-17-ol) se sintetizó en 1959 (DeWinter 1959). Su metabolismo en humanos se reportó en 1977 (Wrad 1977) encontrando que era similar al

metabolismo al de la noretandrolona. Se confirmaron sus principales metabolitos: 17 $\alpha$ -etil-5 $\alpha$ -estrano-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, 17 $\alpha$ -etil-5 $\beta$ -estrano-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol y el 7 $\alpha$ -etil-5 $\xi$  estrano-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ ,21-triol. Todos los metabolitos se excretan como conjugados y se pueden hidrolizar con  $\beta$ -glucuronidasa (fig.21).

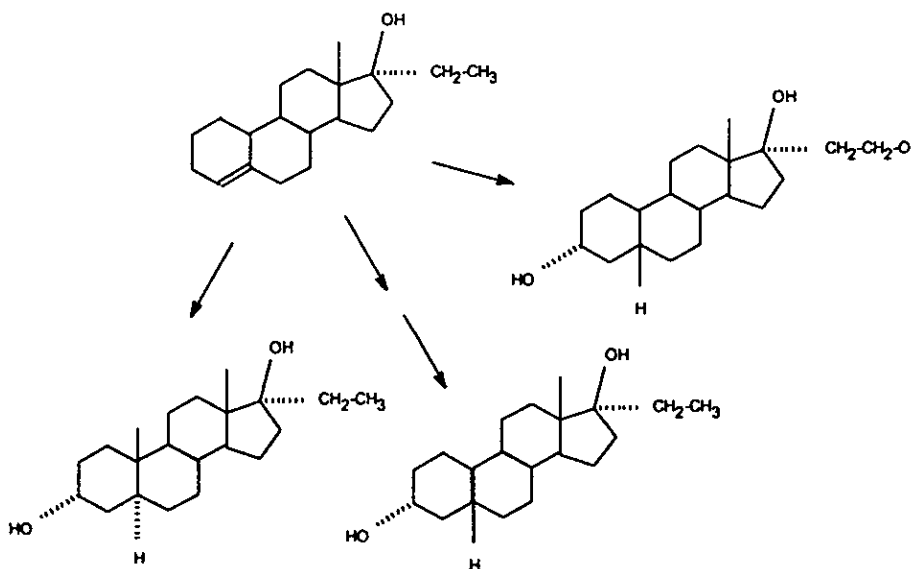


Fig. 21 Metabolismo del etilestrenol

## FLUOXIMESTERONA

Fluoximesterona (9-fluoro-11 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -metil-andros-4-en-3-ona) se sintetizó en 1956. (Herr 1956). Se excreta frecuentemente como un 17 $\beta$ -glucurónido o como un 17 $\beta$ -sulfato. Los principales metabolitos que se detectan son: 6 $\beta$ -hidroxi-fluoximesterona, 9-fluoro-17 $\alpha$ -metilandros-4-en-3 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -tetrol, y 9-fluoro-18-nor-17,17-dimetil-11 $\beta$ -hidroxiandrosan-4,13-diene-3-ona. (fig.22).

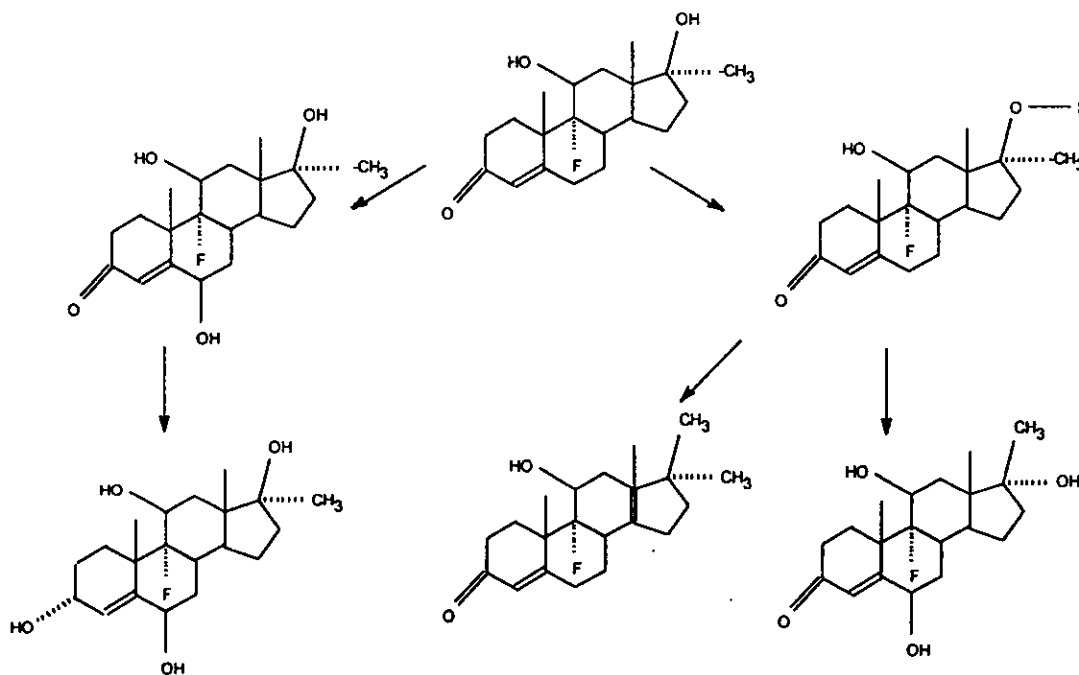


Fig. 22 Metabolismo de la fluoximesterona

## FORMEBOLONA

Formebolona (2-formil-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -metilandrostan-1,4-diene-3-ona) se sintetizó en 1965 (Canonica 1965). El metabolito reducido 2-hidroximetil-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -metilandrostan-1,4-diene-3-ona, se detectó en la fracción urinaria no conjugada después de la extracción básica y se identificó por comparación con el compuesto sintetizado (fig.23).

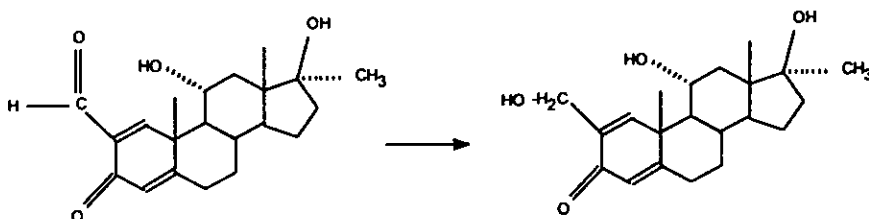


Fig.23 Metabolismo de la formebolona

## FURAZABOL

Furazabol (17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstando [2,3-c]-furazan) se sintetizó en 1965 (Ohta 1965). Se excreta como un conjugado que se puede hidrolizar con  $\beta$ -glucuronidasa (fig.24).

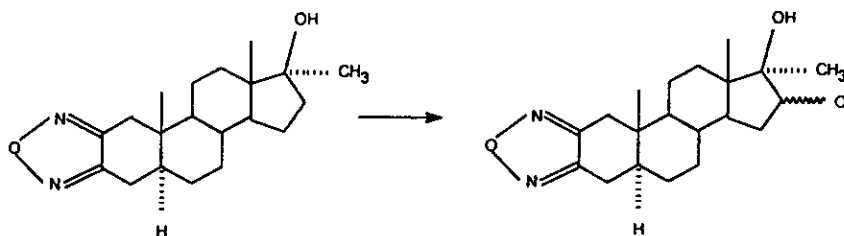


Fig. 24 Metabolismo del furazabol

## MESTANOLONA

Mestanolona (17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-3-ona) se sintetizó inicialmente el 1935 (Ruzicka 1935). Después de su administración oral, se excreta como metabolito principal el 17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstando-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, el cual se puede hidrolizar con  $\beta$ -glucuronidasa. La mestanolona se reduce rápidamente por la 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (fig.25).

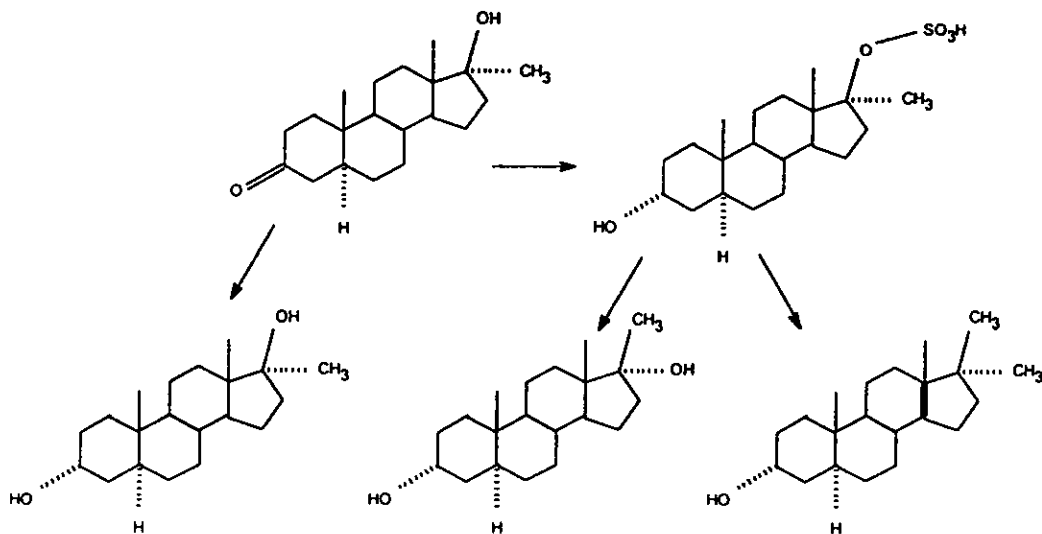


Fig.25 Metabolismo de mestanolona



## MESTEROLONA

Mesterolona (17 $\beta$ -hidroxi-1 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-3-ona) se sintetizó en 1965 (Weichert 1965), su metabolismo en humanos se reportó en 1991 y se confirmó por GC-MS la excreción urinaria de los metabolitos 1 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol y el análogo de la androsterona (DeBoer 1991) (fig.26). Se comunicó una 18-hidroxilación como una vía metabólica menor de la mesterolona (Masse 1989).

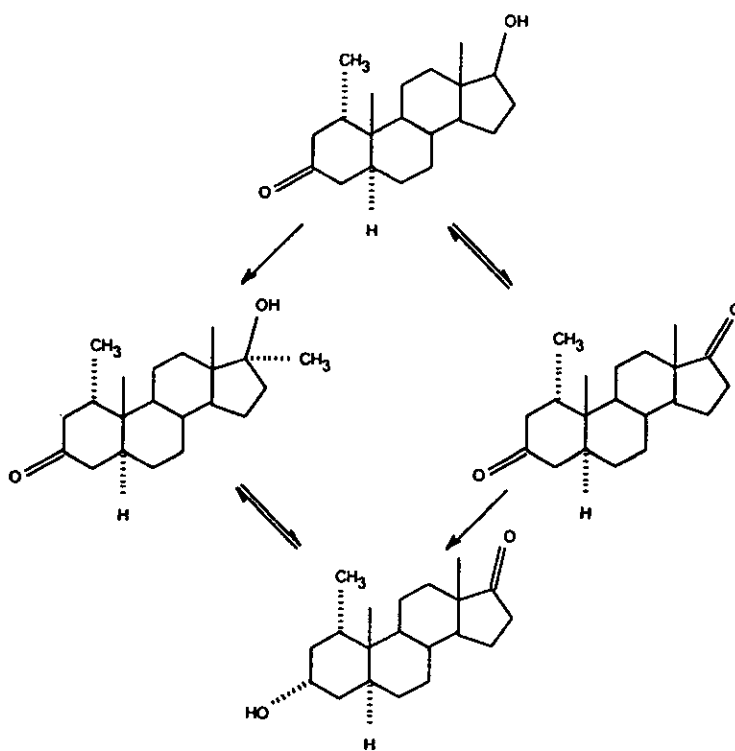


Fig.26 Metabolismo de la mesterolona

## METANDIENONA

Metandienona (17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilandrostan-1,4-dien-3-ona) se sintetizó inicialmente en 1955 (Vischer 1955) por dehidrogenación microbológica de la metiltestosterona. En 1956 se publicó la síntesis de la metiltestosterona por dehidrogenación con dióxido de selenio (Meystre 1956). Como metabolito principal de este esteroide se identificó en 1963 el 6 $\beta$ -hidroximetandienona (Rongone 1963). El 17-epímero, 7, es un metabolito de larga duración que se puede detectar por un período largo después de la administración de metandienona. La formación de este 17 epímero sigue del proceso de degradación general al correspondiente 17 $\beta$ -sulfato por lo que es posible también, detectar el producto 18-nor, (18-nor-17,17-dimetil-5 $\beta$ -androstan-1,13-dien-3 $\alpha$ -ol) (fig.27).

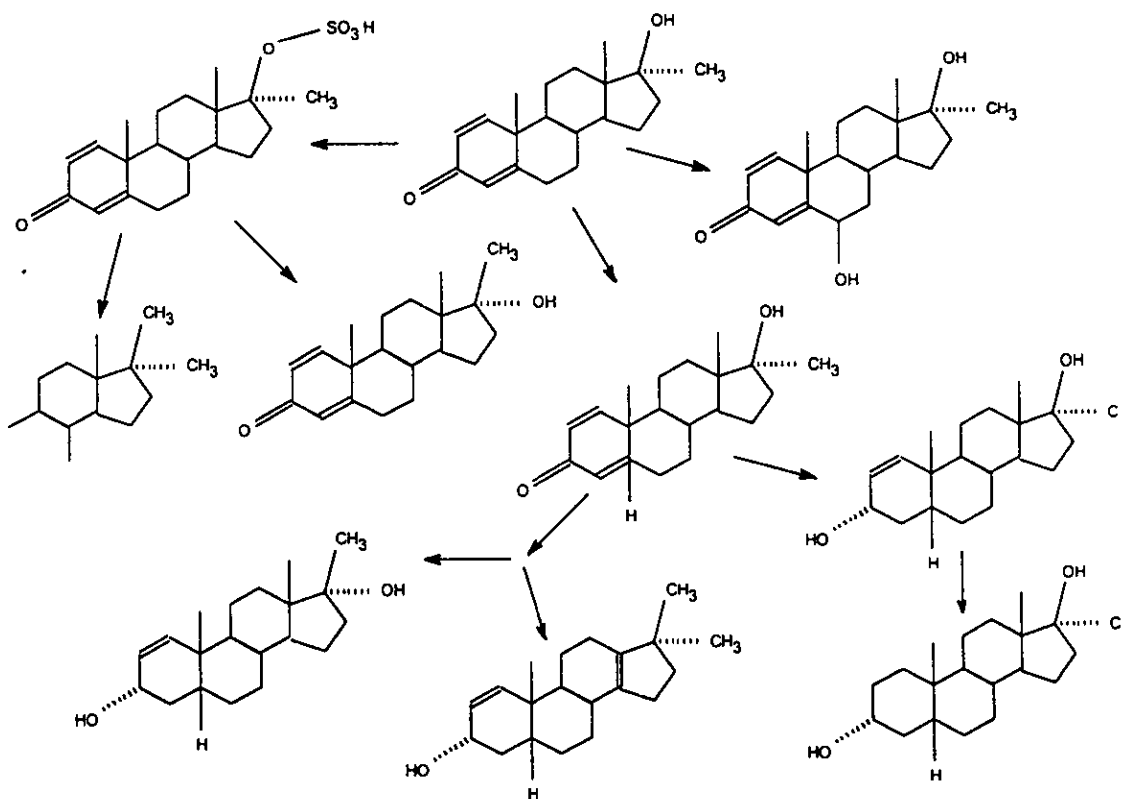


Fig. 27 Metabolismo de la metandienona

## METENOLONA

Metenolona (17 $\beta$ -hidroxi-1-metil-5 $\alpha$ -androstan-3-ona) se sintetizó en 1960 (Wiechert 1960). Se administra como un ester de acetato o enantato por inyección intramuscular. Su metabolismo se investigó en 1965 (Gerhards 1965) y se identificó como su principal metabolito al 3 $\alpha$ -hidroxi-1-metilen-5 $\alpha$ -androstan-17-ona. En esta vía metabólica, la oxidación del grupo 17 $\beta$ -hidroxi y la reducción del grupo 3-ceto, coincide con el metabolismo de la testosterona a androsterona, (fig. 28).

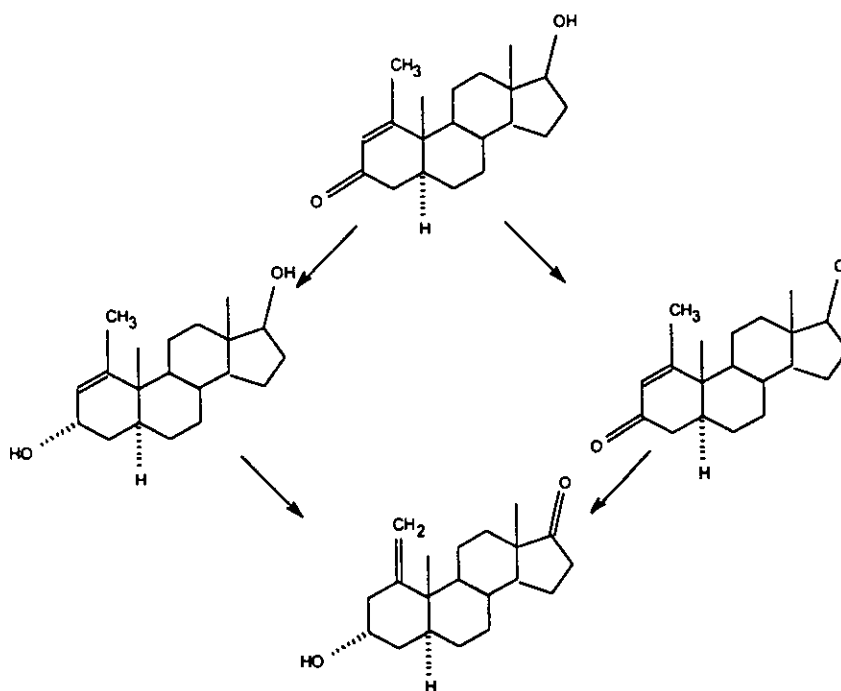


Fig.28 Metabolismo de la metenolona

## METANDRIOL

Metandriol (17  $\alpha$ -metilandrostan-5-en-3 $\beta$ ,17-diol) se sintetizó en 1935 (Ruzicka 1935). Su principal metabolito es el 17 $\alpha$ -metil-5 $\beta$ -androstano-3 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol, el cual también es un metabolito en el metabolismo de la metandienona y la metiltestosterona (fig.29).

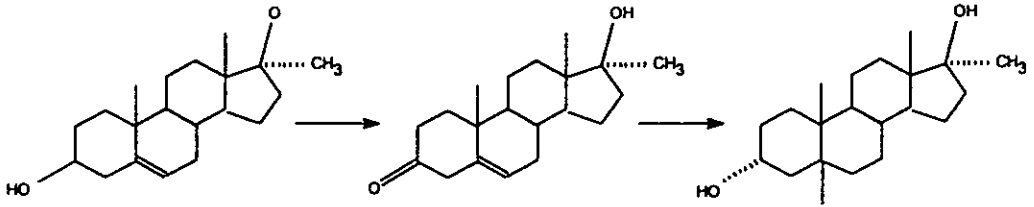


Fig.29 Metabolismo del metandriol

## METILTESTOSTERONA

Metiltestosterona (17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilandrostan-4-en-3-ona) se sintetizó en 1935 (Ruzicka 1935). Su metabolismo en humanos se investigó en 1962 (Rongone 1962) y se identificaron como principales metabolitos al 17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstano-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol y el 17 $\alpha$ .metil-5 $\beta$ -androstano-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol. Estos son los metabolitos clásicos descritos para el metabolismo del anillo A de la testosterona (fig.30).

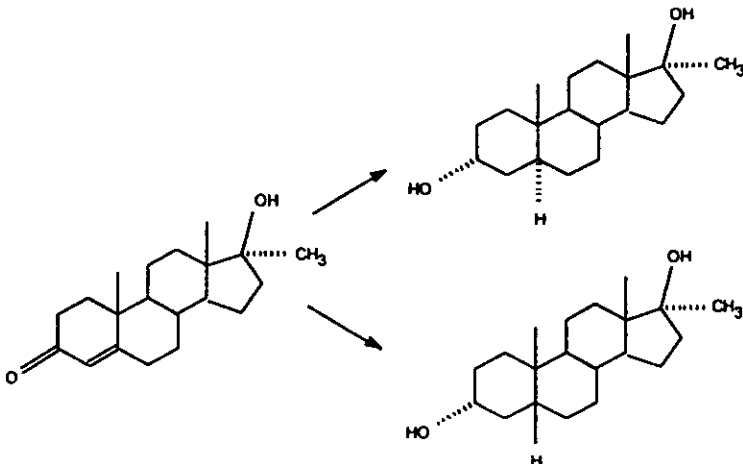


Fig. 30 Metabolismo de la metiltestosterona

## MIBOLERONA

Mibolerona ( $17\beta$ -hidroxi- $7\alpha$ -dimetilestren-4-en-3-ona) se sintetizó en 1963 (Segaloff 1963). El producto de mayor excreción fue el metabolito con anillo A reducido, el cual se excreta como un conjugado. La principal estructura de este metabolito parece ser la  $7\alpha,17\alpha$ -dimetil- $5\beta$ -estrano- $3\alpha,17\beta$ -diol, pero aún no se confirma (fig.31).

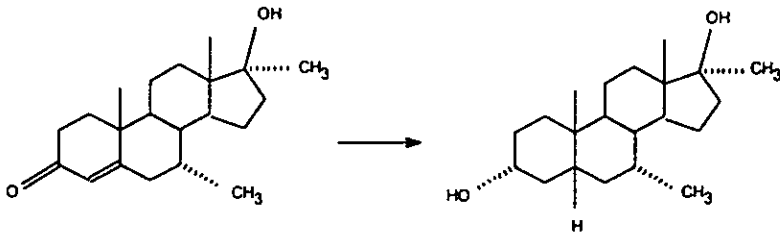


Fig.31 Metabolismo de la mibolerona

## NANDROLONA (19-NORTESTOSTERONA)

Nandrolona ( $17\beta$ -hidroxiestren-4-en-3-ona) se sintetizó en 1950 (Birch, 1950) y en 1953 (Wilds, 1953). Su metabolismo se investigó en 1958 (Engel 1958). Sus principales metabolitos son  $3\alpha$ -hidroxi- $5\alpha$ -estran-17-ona (3,norandrosterona) y el  $3\alpha$ -hidroxi- $5\beta$ -estran-17-ona (2,noretiocolanona) (fig.32).

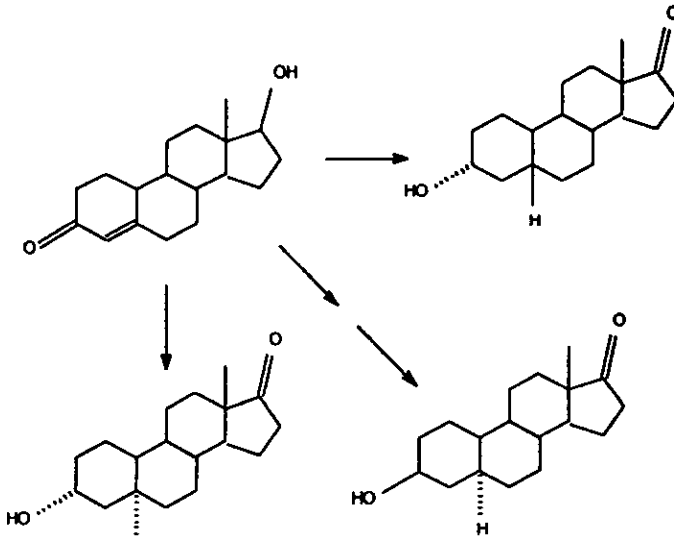


Fig.32 Metabolismo de la nandrolona

## NORCLOSTEBOL

Norclostebol (4-cloro-17 $\beta$ -hidroxiestren-4-en-3-ona) se sintetizó inicialmente por Camerino en 1956. Todos sus metabolitos tienen un grupo 17-ceto; dos son metabolitos con anillo A reducidos (posiblemente análogos de la androsterona y la eticolanolona); uno tiene una estructura 3-hidroxi-4-ene; y el cuarto probablemente sea un C-16 hidroxilado (Camerino 1956)(fig.33).

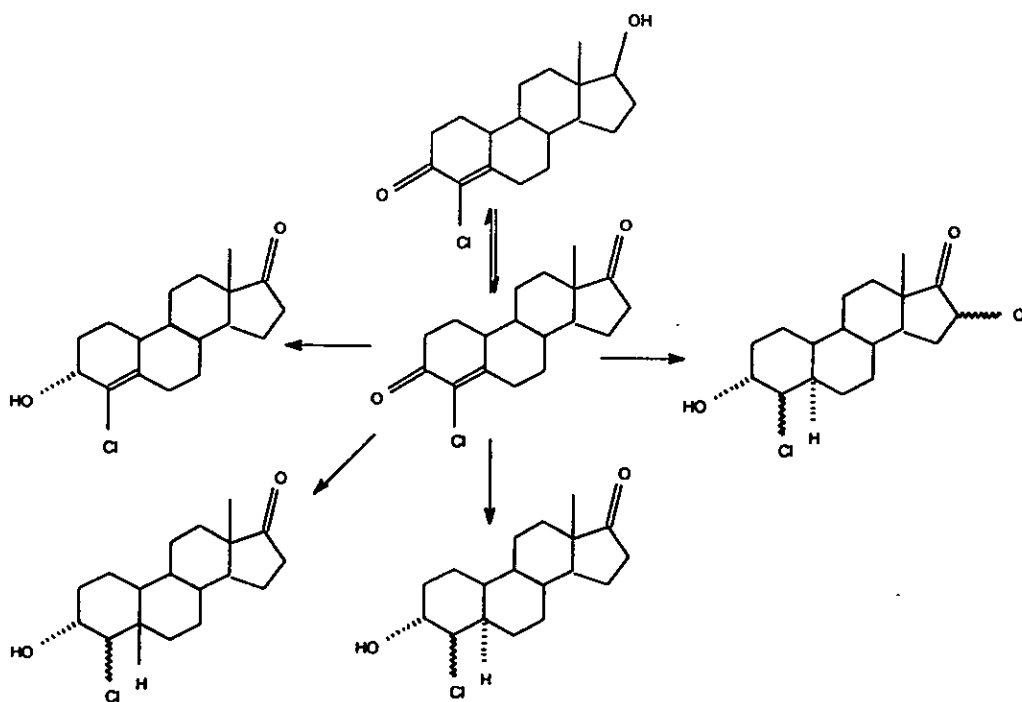


Fig.33 Metabolismo del norclostebol

## NORETANDROLONA

Noretandrolona (17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etil-estran-4-en-3-ona) se sintetizó en 1957 (Colton 1957). Se investigó su metabolismo en humanos en 1971 (Brooks 1971) y se reportaron tres metabolitos: el 17 $\alpha$ -etil-5 $\alpha$ -estrano-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, el 17 $\alpha$ -etil-5 $\beta$ -estrano-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol y el tetrahidro hidroxilado en el etilo de la cadena lateral (fig.34).

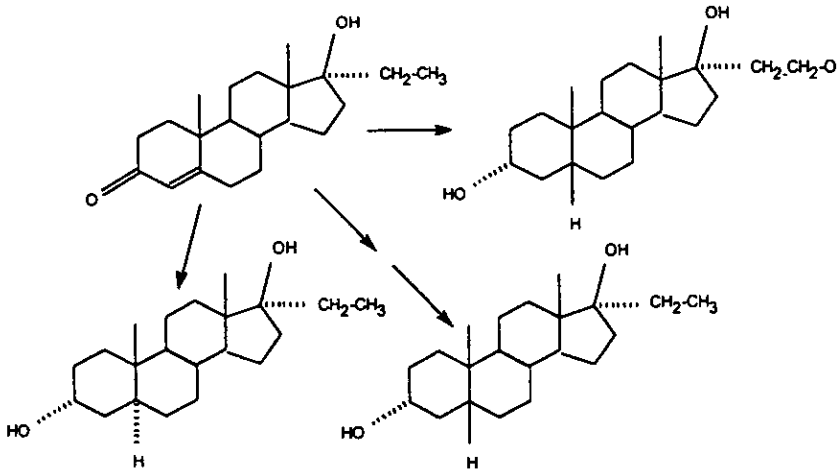


Fig.34 Metabolismo de la noretandrolona

## OXANDROLONA

Oxandrolona (17β-hidroxi-17α-metil-2-oxa-5α-androstan-3-ona) se sintetizó en 1962 (Pappo 1962). Se excreta sin cambios y es metabolizada en su epímero 17, el cual se explica como un producto urinario de un 17β-sulfato excretado. En este proceso de degradación también se forma el 18-nor-17,17-dimetil (fig.35).

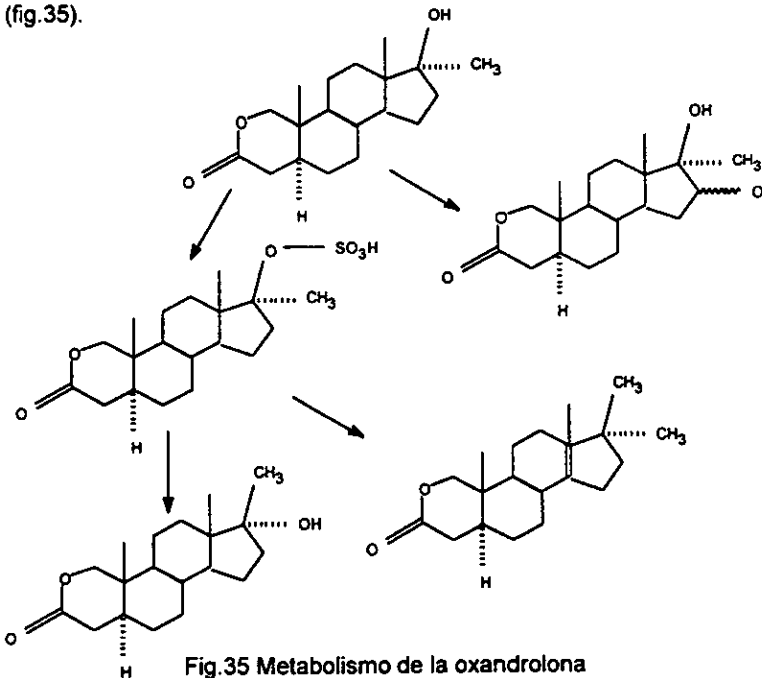


Fig.35 Metabolismo de la oxandrolona

## OXIMESTERONA

Oximesterona (4,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -metilandrostando-4-en-3-ona) se sintetizó en 1965 (Camerino 65) (fig.36).

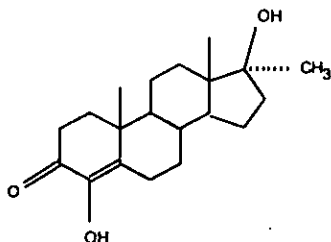


Fig.36 Fórmula estructural de la oximesterona

## OXIMETALONA

Oximetralona (17 $\beta$ -hidroxi-2-Hidroximetileno-17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-3-ona) se sintetizó en 1959 (Ringold 1959). Se detectó el metabolito 17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstando-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, el cual también es un metabolito de la metilttestosterona. Este metabolito se origina por oxidación del grupo 2-hidroximetileno, a un intermediario, el ácido  $\beta$ -cetocarbonico el cual se descarboxila a 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-3-ona. y que a su vez se reduce posteriormente a metabolito 3 $\alpha$  hidroxi (fig.37).

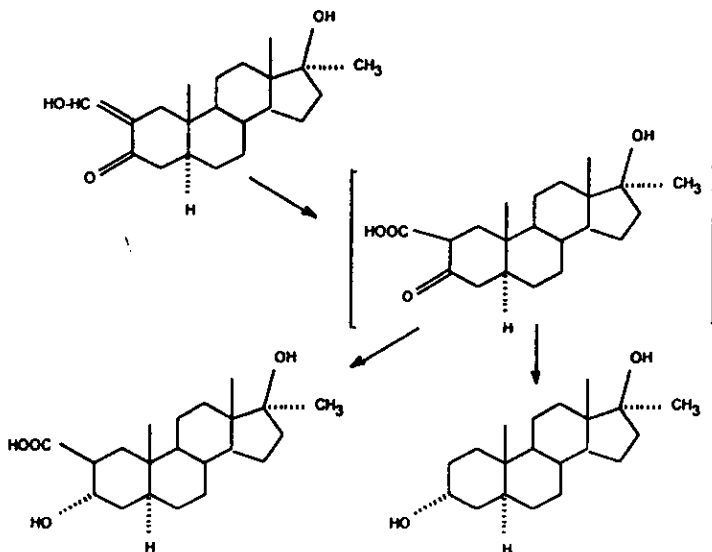


Fig.37 Metabolismo de la oximetralona



## ESTANOZOLOL

Estanozolol (17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-2-eno[3,2-c] pirazol) se sintetizó en 1959 (Clinton 1961). Se sintetiza a partir de la oximetolona la cual se condensa con hidrazina para formar un anillo pirazol. Su metabolismo en humanos se investigó ampliamente en 1990 (Shanzer 90). Se confirmaron 11 metabolitos por GC-MS después de separar el extracto urinario por HPLC. Se sintetizaron los principales metabolitos; el 3'-hidroxiestanozolol, 3'hidroxi-17-epistanozolol, 4 $\beta$ -hidroxiestanozolol, y el 16 $\beta$ -hidroxiestanozolol. El 3'-hidroxi-17-epistanozolol se detectó solamente en la fracción no conjugada (solamente en el 1-2% de la cantidad de metabolitos conjugados excretados). Los metabolitos más abundantes, 3'-hidroxi-, 4 $\beta$ -hidroxi-, y el 16 $\beta$ -hidroxiestanozolol, se excretan como conjugados y se pueden hidrolizar con  $\beta$ -glucuronidasa (fig.38).

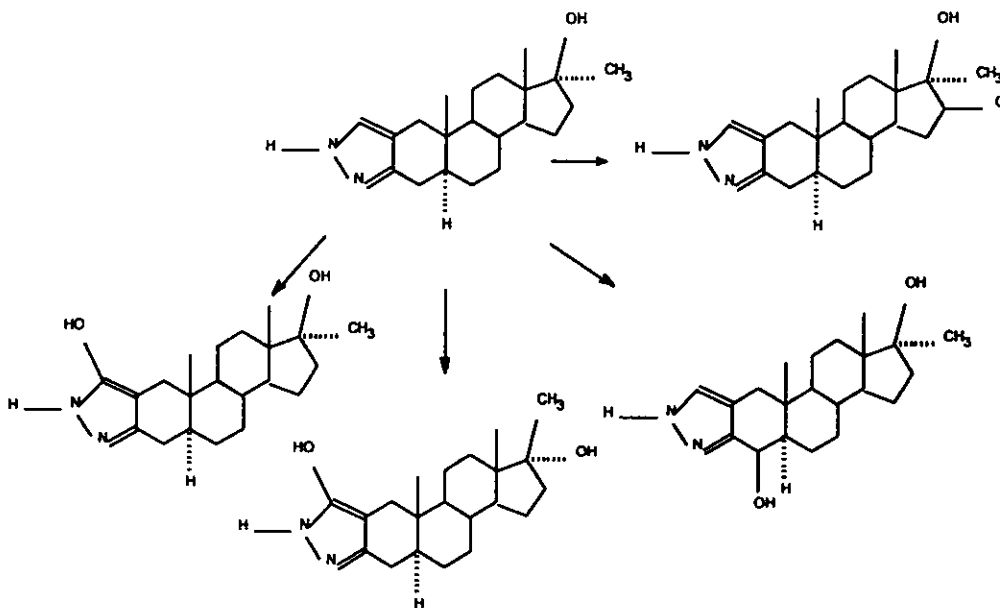


Fig.38 Metabolismo del estanozolol

## ESTENBOLONA

Estenbolona (17 $\beta$ -hidroxi-2 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstan-1-en-3-ona) se sintetizó en 1960 (Mauli 1960) y en 1962 (Counsell 1962). En 1991 se publicó un método GC-MS (Schanzer 1992) para identificar los metabolitos urinarios que se excretan de la estenbolona en humanos. Se identificó la excreción de estenbolona sin cambios, y varios metabolitos 17-ceto y 16-hidroxi (fig.39).

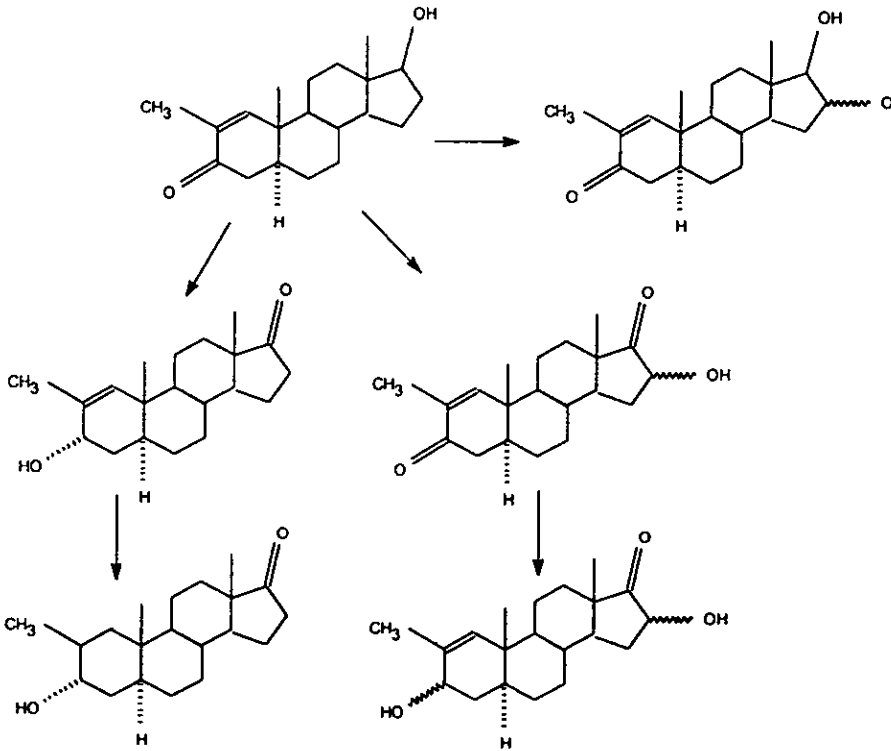


Fig.39 Metabolismo de la estenbolona

## TRENBOLONA

Trenbolona (17 $\beta$ -hidroxiestran-4,9,11-trien-3-ona) se usa como un producto veterinario, se sintetizó en 1963 (Velluz 1963). Su principal metabolito, el 17-epitrenbolona, se identificó en 1989 (DeBoer 1991). La trenbolona y la 17-epitrenbolona se excretan como conjugados que se pueden hidrolizar con  $\beta$ -glucuronidasa (fig.40).

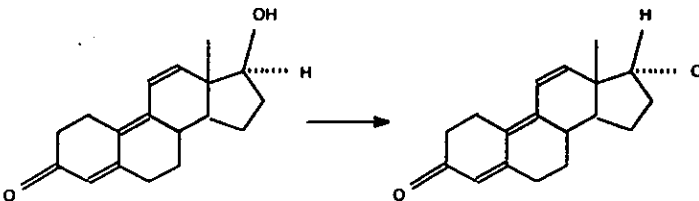


Fig. 40 Metabolismo de la trenbolona

Tabla 3. ANDROGENOS ADMINISTRADOS COMO TERAPIA POR VIA PARENTERAL

NOMBRE GENERICO Y NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION Y DOSIS PARA DEFICIENCIA ANDROGENICA
Testosterona (TESTOJECT-50)	Suspensión acuosa para uso IM 10-50 mg 3 veces a la semana
Propionato de testosterona (TESTEX)	Solución oleosa para uso IM 10-25 mg 2-3 veces a la semana
Enantato de testosterona (DELATESTRYL)	Solución oleosa para uso IM 50-400 mg cada 2-4 semanas
Cipionato de testosterona (DEPO-TESTOSTERONA)	Solución oleosa para uso IM 50-400 mg cada 2-4 semanas
Decanoato de nandrolona (DECA-DUROBOLIN)	Solución oleosa para uso IM 50-100 mg cada 3-4 semanas
Decanoato de testosterona (SOSTENON)	Solución oleosa para uso IM 50-100 mg cada 3-4 semanas
Isocaproato de testosterona (SOSTENON)	Solución oleosa para uso IM 50-100 mg cada 3-4 semanas
Fenpropionato de nandrolona (DURABOLIN)	Solución oleosa para uso IM 50-100 mg semanalmente para carcinoma de mama

Tabla 4 ANDROGENOS ADMINISTRADOS COMO TERAPIA ORAL

NOMBRE GENERICO Y NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION Y DOSIS PARA DEFICIENCIA ANDROGENICA
Danazol (DANOCRINE)	Cápsulas: 200-800 mg diarios
Fluoximesterona (HALOTESTIN)	Tabletas: 2.5-20 mg diarios
Metandrostenolona (DANABOL)	Tabletas: 2.5-5 mg diarios en uso terapéutico para osteoporosis
Metiltestosterona (METANDREN, METIL ORETON)	Tabletas y cápsulas 10-50 mg diarios
Oxandrolona (ANAVAR)	Tabletas: 2.5-20 mg diarios
Oximetolona (ANADROL-50)	Tabletas: 1-5 mg/kg diarios, uso terapéutico para anemia
Estanozolol (WINSTROL)	Tabletas: 6 mg diarios
Testolactona (TESLAC)	Tabletas: 250 mg cada 6 hrs uso terapéutico para carcinoma de mama

## 1.6 MECANISMOS DE ACCION

Las hormonas esteroideas ejercen una gran variedad de efectos en diferentes tejidos blanco y organos detoxificantes. La primera observación sobre la elucidación del modo de acción hormonal fue el descubrimiento de que el estradiol, después de su administración, se retiene en sus órganos blanco. Esta observación condujo a la demostración de moléculas de naturaleza proteica, de gran afinidad por el esteroide y que reflejan un obvio significado biológico; tal es el caso del receptor intracelular de hormonas esteroideas. Estudios subsecuentes permiten establecer que estas moléculas receptoras intracelulares tienen especificidad por las diversas hormonas esteroideas, habitualmente se encuentran en muy baja concentración en las células blanco y tienen características diferentes de las que poseen otras proteínas con capacidad de unir esteroides (albúmina), las cuales se encuentran en el plasma y en otros líquidos biológicos pero que tienen una función confinada exclusivamente al transporte de esteroides (Perez Palacios 1995).

Se han identificado receptores intracelulares para cada uno de los cinco tipos de hormonas esteroides. Además del receptor de estrógenos, existen receptores para progesterona, glucocorticoides, andrógenos y mineralocorticoides (Loza 1995). La importancia de estas macromoléculas receptoras, ubicadas en el citoplasma, en el núcleo celular o en ambos, reside en que al unirse a la membrana el esteroide correspondiente, se forma un complejo de esteroide y proteína "activado", el cual tiene afinidad por varios sitios de unión en el núcleo (en particular, por un sitio en el DNA). Estos sitios aceptores están localizados en secuencias precisas del DNA o muy cerca de estas y cuya transcripción se regula mediante hormonas. Los cambios moleculares que ocurren como resultado de la interacción entre esteroide y receptor incluyen transcripción génica específica, procesamiento del RNAm precursor y traducción a nivel ribosomal en proteínas específicas, que pueden modificar la función celular. Por lo tanto, es posible concluir que el mecanismo primario de acción de las hormonas esteroides se realiza a nivel del núcleo celular por medio de la modulación de la transcripción génica, lo cual necesariamente requiere la interacción de la hormona con el genoma celular. Existen sin embargo, algunos efectos hormonales que parecen no requerir la interacción hormonal con el genoma celular. Para explicar estos efectos se han postulado mecanismos alternos de la acción hormonal, que ocurrirían a nivel de membrana u otras estructuras celulares, de manera similar a lo observado en el caso de las hormonas de naturaleza proteica (Perez Palacios 1995).

### 1.6.1 TRANSPORTE DE HORMONAS ESTEROIDEAS

Las hormonas esteroides, una vez que se sintetizan en los diferentes órganos esteroidogénicos, se secretan a la circulación general o al sistema linfático para ser transportadas y posteriormente captadas de manera específica por sus respectivos órganos blanco. En términos generales, las hormonas esteroides tienen naturaleza lipofílica y son parcialmente insolubles en medio acuoso. El mecanismo por el que las hormonas esteroides se incorporan de modo parcial en medios acuosos y se transportan a diversos sitios de la economía se realiza gracias a la interacción de estas hormonas con componentes de naturaleza proteica presentes en el torrente circulatorio, con lo que se forman complejos de proteína y esteroide. La albúmina, que representa cerca del 60 % del total de las proteínas plasmáticas, es una de las principales proteínas transportadoras sanguíneas. La afinidad de la albúmina por las hormonas esteroides es considerablemente menor si se le compara con las proteínas circulantes que unen específicamente a las hormonas esteroides. El plasma humano contiene factores de naturaleza proteica que, a diferencia de la albúmina, presentan un solo sitio de unión, de alta afinidad y baja capacidad por sus respectivos ligandos. Existen proteínas en el plasma que, por su elevada afinidad y especificidad, pertenecen a esta última categoría, una de ellas es la globulina transportadora de hormonas (SHBG o TeBG), descrita en 1958, que muestra gran afinidad tanto por andrógenos como por estrógenos. La SHBG es una glucoproteína que contiene entre 18 y 35% de carbohidratos; su análisis por isoelectroenfoque ha demostrado la presencia de microheterogeneidad molecular que se ha atribuido a su alto contenido de ácido siálico. La secuencia de aminoácidos en la molécula de SHBG, consiste en una cadena polipeptídica de 373 aminoácidos que contiene dos puentes disulfuro, y tres cadenas de oligosacáridos (Wilson 1993).

Las hormonas que poseen en su estructura los núcleos del androstano o del estrano, se caracterizan por su alta afinidad por el sitio activo de unión de la SHBG.

La afinidad de la testosterona por la SHBG a 4°C es aproximadamente dos veces mayor que la del estradiol. En el caso del estradiol, la afinidad por la SHBG se incrementa de manera significativa cuando las condiciones de incubación *in vitro* son similares a las encontradas *in vivo*. Por otra parte, la presencia de cambios estructurales a nivel de los anillos A y D de la molécula del esteroide afectan de manera importante la afinidad de unión a la globulina transportadora. Así por ejemplo, la configuración planar del anillo A y la presencia del grupo hidroxilo en posición 17-beta en el anillo D son indispensables para la unión de la testosterona a la SHBG, mientras que la

reducción de la doble ligadura en el C-4 del anillo A (en orientación 5 alfa), así como la presencia de grupos metilo (en orientación alfa) o etinilo (en orientación alfa) en los átomos C-10 y C-17, respectivamente, aumentan la afinidad de la testosterona por el sitio activo de unión de la SHBG.

De manera similar a lo descrito para los receptores intracelulares de hormonas esteroideas, la globulina transportadora de testosterona y estradiol se caracteriza por su elevada afinidad por la testosterona o por su metabolito 5 alfa reducido, la 5 alfa-dihidrotestosterona, con constantes de disociación del orden de  $10^{-9}$  M. Sin embargo, a diferencia del receptor intracitoplasmático de andrógenos, la SHBG se caracteriza por la elevada velocidad de disociación del complejo de proteína y esteroide, la cual a 37 °C es del orden de segundos. Esta característica propia de las globulinas transportadoras de hormonas esteroideas, condiciona la existencia de dos fracciones en las que las hormonas esteroideas se encuentran en la circulación: la fracción unida a proteínas plasmáticas y la fracción libre o disociada. Tradicionalmente se considera que es en la fracción libre donde reside la actividad biológica hormonal. En contraste con este concepto, los estudios de Pardridge y colaboradores sugieren que *in vivo* la fracción libre de un esteroide no representa necesariamente la fracción no unida o dializable *in vitro*. Estas investigaciones sugieren además, que la porción del esteroide unida a proteínas es lo que produce los efectos biológicos, ya que representa la fracción de la hormona accesible a los órganos blanco (Loza 1995).

### 1.6.2 PROTEÍNA DE ORIGEN TESTICULAR TRANSPORTADORA DE ANDRÓGENOS (ABP).

En homogeneizados de testículo y epidídimo se demostró la presencia de un componente de unión (receptor) para andrógenos, de naturaleza proteínica y de localización extracelular. Esta proteína fue denominada proteína transportadora o unidora de andrógenos. Las siglas inglesas ABP (androgen binding protein) se utilizan en la literatura mundial para designar esta proteína. Tiene un peso molecular aproximado de 85 000 a 90 000 Kd.

Las constantes de unión de la ABP por la testosterona y la 5 alfa-dihidrotestosterona (DHT) son muy similares a las que se han informado para la SHBG, pero aún no se han determinado para los esteroides anabólicos sintéticos. La constante de disociación (Kd), de ABP por la DHT es del orden de  $1 \times 10^{-9}$  M, siendo ligeramente menor que la observada para la testosterona. El sitio anatómico de la síntesis de la ABP lo constituye las células de Sertoli del compartimiento tubular del testículo. La ABP se secreta en forma bidireccional, la mayor proporción se sintetiza y secreta al lumen del túbulo, y se transporta al epidídimo, donde se concentra y posteriormente se degrada.

El resto (15%) se secreta a la circulación sistémica. Su efecto a nivel del túbulo seminífero y del aparato reproductor masculino es proporcionar la cantidad de andrógenos necesarios para el funcionamiento de las células y tejidos blanco. Por otro lado, es obvio el papel de los andrógenos en la espermatogénesis, por lo que es posible que la ABP realice además, funciones de transportación y concentración intraluminal de andrógenos, para el mantenimiento de la espermatogénesis. Se podría decir que su función es la de transportar andrógenos a los sitios específicos del aparato reproductor en los cuales se requieren para mantener sus funciones.

Una vez que las hormonas esteroideas se transportan desde su sitio de biosíntesis a sus células efectoras, se inicia el mecanismo de acción hormonal. El primer hecho lo constituye el paso del esteroide en su forma libre (desprovisto de su proteína transportadora) al interior de la célula mediante difusión pasiva considerando la característica hidrofóbica lipofílica de la molécula esteroide. La retención de la hormona esteroide en el citoplasma celular se condiciona a la presencia del receptor intracelular específico y a la formación del complejo de hormona y receptor, características que definen a las células sensibles a las hormonas.

A diferencia de lo que ocurre con otras hormonas esteroideas, la testosterona, en sus células blanco, puede ser metabolizada a otros compuestos, particularmente derivados reducidos en el anillo A de la molécula, los cuales presentan mayor afinidad por el receptor de andrógenos. La reducción enzimática de la testosterona en  $5\alpha$  conduce a la síntesis de la  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT), un compuesto que muestra mayor afinidad por el receptor intracelular de andrógenos que la testosterona. Los efectos genómicos de los andrógenos incluyen síntesis de proteínas específicas y activación de sistemas enzimáticos en sus órganos blanco (Loza 1995).

## 1.7 ANABOLISMO

El efecto de un balance positivo entre la ingestión y excreción de nitrógeno proteico (aminoácidos) causado por los andrógenos, se demostró inicialmente en 1935 en perros castrados a los cuales se les inyectaron extractos de andrógenos contenidos en orina de hombres normales (Kochakian 1935). Papanicolaou y Falk demostraron que ciertos músculos esqueléticos del cobayo macho son más grandes y pesan más que los de la hembra y la diferencia desaparece al extirparles los testículos. La administración de testosterona a las hembras o a los machos castrados provoca un



desarrollo muscular de tipo masculino. El desarrollo muscular masculino es un fenómeno característico que depende de su expresión androgénica. En el humano la mayor diferencia de desarrollo muscular entre los sexos, es el desarrollo de los músculos del hombro. Las acciones anabólicas de los andrógenos son mediadas por el mismo receptor proteico que regula las acciones de la hormona en otros tejidos blanco (Saartok 1984).

Los efectos anabólicos (retención de nitrógeno) de los andrógenos en los hombres, se investigaron por Kenyon y asociados. Los efectos se presentan más en hombres hipogonadales, jóvenes prepúberes y en las mujeres que en los hombres normales. Cuando se administran andrógenos exógenos a hombres normales solo se observa una discreta disminución transitoria del balance nitrogenado positivo. Una dosis diaria de 25 mg de propionato de testosterona causa un porcentaje diario de retención de nitrógeno de 63 mg/kg de peso en hombres hipogonadales. Se presenta también, una retención de  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , fosfato y una ganancia en el peso, la cual se puede medir por la retención de agua, electrolitos y proteínas. Cuando se suspende la administración de los andrógenos, el  $Na^+$ ,  $Cl^-$  y el agua se eliminan rápidamente del cuerpo, el  $K^+$  y el fosfato se eliminan más lentamente y el nitrógeno permanece durante semanas.

### 1.7.1 BALANCE NITROGENADO Y DESARROLLO MUSCULAR

El efecto de los andrógenos sobre los hombres hipogonadales o castrados, incluyen una reducción en la excreción urinaria de nitrógeno,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  y una ganancia en el peso, en contraste con la situaciones diferentes al hipogonadismo donde el balance nitrogenado positivo permanece poco tiempo, probablemente menos de 1 o 2 meses. (Wilson 1993)

Cuando se administran andrógenos a sujetos hipogonadales, se han observado efectos significantes sobre la masa muscular y su peso corporal, por lo que se asume, pero aún no se prueba, que las dosis farmacológicas de andrógenos pueden promover el crecimiento muscular por arriba del nivel que se produce por una secreción testicular normal. Por lo anterior se sospecha que las acciones anabólicas y androgénicas son diferentes. Todas las hormonas androgénicas son también anabólicas. En dosis adecuadas, muchos agentes anabólicos se utilizan como reemplazo de andrógenos; por ejemplo, la metandrostenolona que presenta un mayor efecto sobre el balance de nitrógeno que la metilttestosterona, es un andrógeno potente que se utiliza como terapia de reemplazo en varones hipogonadales. Sin embargo, los andrógenos se utilizan en una gran variedad de situaciones clínicas diferentes al hipogonadismo, en espera de que el aumento del

balance nitrogenado y del desarrollo muscular sean mayores que los efectos colaterales negativos como la alteración en el eje-hipotálamo-hipófisis-gónada, las pruebas de función hepática y la virilización en las mujeres.

### 1.7.2 TASA DE DEPURACION METABOLICA

Un esteroide se secreta e ingresa al torrente sanguíneo y a medida que la sangre fluye a través de cada tejido del cuerpo, una cierta cantidad del esteroide se puede remover o extraer: la tasa de depuración metabólica (TDM) que se define como el volumen de sangre que se depura totalmente de una sustancia en la unidad de tiempo (L/día). La tasa de depuración de un esteroide de la sangre de todo el cuerpo es la suma de las tasas de depuración del esteroide de cada tejido u órgano y este valor global es el que se denomina TDM. La técnica habitual para la medición de la TDM consiste en la infusión continua de un esteroide con marca isotópica a velocidad constante y, después de un tiempo suficiente, la determinación de la concentración del esteroide radiactivo no conjugado en la sangre venosa periférica para verificar la presencia de un estado estable. En equilibrio, la concentración del esteroide isotópico en la sangre es constante y la tasa de depuración del esteroide de la sangre es igual a su tasa de ingreso: entonces, la TDM es igual a la tasa de infusión del esteroide isotópico dividida por la concentración del esteroide marcado en la sangre.

El hígado es el principal tejido para la remoción de los esteroides de la sangre, y es posible determinar de forma directa la tasa de depuración hepática. La TDM menos la tasa de depuración hepática indica la fracción de la depuración total que se produce en los tejidos extrahepáticos. Dado que el flujo sanguíneo hepático es de unos 1,500 L/día, un esteroide con una TDM de más de este valor indica que otros tejidos además del hígado extraen el esteroide.

La unión de los esteroides con proteínas plasmáticas específicas como la globulina fijadora de testosterona y estradiol y la globulina fijadora de cortisol puede suprimir el metabolismo periférico. Esto se refleja en las TDM relativamente bajas de la testosterona y el cortisol; el aumento del nivel de una proteína plasmática fijadora de un esteroide específico puede reducir aún más la TDM del esteroide específicamente unido.

La unión específica de la testosterona y de la dihidrotestosterona con la SHBG se refleja en su TDM relativamente baja. La testosterona se une en un grado algo menor a la SHBG y tiene una TDM de 500 L/día. La androstenediona se une de preferencia con la albúmina y tiene una TDM de 2,000 L/día. En contraste con la unión de los esteroides no conjugados con la albúmina, los esteroides conjugados con sulfato, como el sulfato de testosterona y el sulfato de dehidroepiandrosterona, se unen más estrechamente con la albúmina y tienen TDM muy bajas, de unos 20 L/día. Los sulfatos de los esteroides se depuran de la circulación de forma más lenta que conjugados como los glucosiduronatos.

La fracción libre de la testosterona, es la fracción biológicamente importante porque puede difundir con libertad hacia los tejidos durante el tránsito a través de los lechos capilares. En contraste, se considera que las fracciones que se unen con las proteínas actúan simplemente como reservorios de la hormona. En general se considera que los esteroides no conjugados unidos con la albúmina, debido a sus bajas afinidades de unión y las rápidas velocidades de disociación, están libres y biológicamente disponibles (Malley 1991).

### 1.7.3 BIOENSAYOS

Los ensayos biológicos se emplean en la evaluación de la potencia androgénica de los nuevos compuestos. El ensayo básico se basa sobre el crecimiento de la cresta del gallo capón. Los bioensayos en mamíferos proporcionan una mejor correlación con la efectividad clínica y la prueba que se usa más depende del crecimiento de las vesículas seminales o de la próstata ventral de la rata castrada. En la búsqueda de esteroides androgénicos y anabólicos se emplean diferentes series de bioensayos, que incluyen la evaluación del crecimiento del riñón o del músculo elevador del ano en la rata castrada. Otra prueba para la actividad anabólica implica el ensayo de los efectos de distintos agentes sobre la excreción y la retención de nitrógeno cuando se administran a animales que se someten a una dieta controlada, lamentablemente, ninguna de estas pruebas es totalmente satisfactoria y capaz de predecir los resultados de los ensayos clínicos; además, nunca se ha descrito un esteroide puramente anabólico sin efectos androgénicos. (Wilson 93)

## 1.8 EVALUACION CLINICA DE LOS ESTEROIDES

La investigación de la fisiología y la fisiopatología de las glándulas endócrinas que producen hormonas esteroideas requiere la consideración de la cantidad de esteroides que sintetizan. En principio esto por lo general se evalúa por la medición de la concentración de los esteroides en la sangre y/o la medición de los esteroides no conjugados o de los metabolitos esteroides que se excretan en la orina.

La concentración de los esteroides en la sangre tradicionalmente se expresa en unidades como mg/dl o pg/ml. Recientemente la Commission on Quantities and Units ha aconsejado el empleo de las unidades SI (Système International d'Unités) que expresan las concentraciones de las sustancias en moles/ L.

La medición de la concentración de los esteroides en la orina tiene poco valor porque el volumen urinario es muy variable en relación con la depuración de los esteroides. La cantidad de un esteroide que se excreta por la orina en general se expresa en  $\mu\text{g}$  o mg en 24 horas. La forma más útil de expresar los valores urinarios de los esteroides es en términos de la unidad de masa de la creatinina. En general la creatinina se excreta con una tasa constante y la determinación de una relación esteroide:creatinina puede ser independiente de las variaciones del volumen urinario (Malley 1991 ).

## 1.9 REGULACION ENDOCRINA DE LA ESPERMATOGENESIS

La espermatogénesis se regula básicamente el sistema nervioso central, los impulsos aferentes se integran en el área hipofisiotrófica del hipotálamo, esta área contiene células nerviosas y fibras ricas en aminas biogénicas, entre otras, norepinefrina y dopamina, las cuales actúan como neurotransmisores primarios para estimular a otros grupos de células especializadas que contienen neuronas peptidérgicas. Estas hormonas se liberan en las terminaciones nerviosas cercanas a los capilares que forman el plexo primario del sistema porta-hipofisario. Las hormonas monoaminérgicas y peptidérgicas se agrupan formando centros. Estos grupos de neuronas

especializadas se encuentran en el núcleo arcuato y en núcleo medio basal del hipotálamo. Cada uno de estos grupos neuronales regulan las hormonas de la hipófisis anterior (Burger, 1976). Para el desarrollo y mantenimiento de una espermatogénesis normal, se requiere de la integridad de la eminencia media hipotalámica, de una función hipofisaria normal y de una adecuada actividad de las células de Leydig. Todas estas estructuras forman un elaborado sistema de integración neuroendócrina.

La eminencia media y las neuronas tubero-hipofisarias producen la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), la cual llega a la hipófisis por el sistema portahipofisario y actúa sobre el gonadotropo hipofisario para producir las gonadotrofinas correspondientes: la hormona luteinizante (LH) y la foliculo estimulante (FSH). La liberación de la GnRH se controla por muchos factores, entre otros, la testosterona la cual actúa a través de un sistema de retroalimentación negativo de asa larga sobre el hipotálamo y dependiendo de las concentraciones de esta hormona, frena o estimula la producción de GnRH. Además de los sistemas de retroalimentación negativa de asa larga, existen otros de asa corta, los cuales actúan a través de los niveles circulantes de LH y FSH que actúan a nivel hipotalámico controlando la secreción de GnRH. También se han descrito sistemas ultracortos que regulan la producción y/o liberación de GnRH por medio de las concentraciones de esta misma hormona (Vitar, 1973).

La espermatogénesis en humanos se regula por varias hormonas, está bien establecido que las gonadotrofinas hipofisarias LH y FSH son sus principales reguladoras, aunque la función exacta que desempeñan en las diferentes etapas específicas de la espermatogénesis todavía no se conoce con exactitud, sin embargo su mecanismo básico ha sido establecido desde hace tiempo.

Las gonadotrofinas tienen un papel muy importante en la espermatogénesis, la FSH controla el número de células de Sertoli durante el período fetal y neonatal; para el inicio de la espermatogénesis en la pubertad se requiere de la acción de ambas gonadotropinas LH y FSH. La FSH actúa predominantemente sobre las células de Sertoli, que a su vez interactúa con las células germinales, esta interacción celular facilitada por la FSH parece ser indispensable para que se lleve a cabo la espermatogénesis en forma normal, y que también requiere de la LH para asegurar su desarrollo normal, ya que la LH actúa sobre la célula de Leydig para la producción de testosterona, ya que se requieren altas concentraciones de esta última hormona para el funcionamiento normal del compartimiento tubular del testículo. Hasta el momento actual se acepta

que la LH actúa directamente sobre las células de Leydig, mientras que las células blanco de la FSH son las células de Sertoli.

### 1.9.1.FUNCION DE LA CELULA DE SERTOLI

La célula de Sertoli tiene un papel importante en el desarrollo de las células germinales y en la regulación de la espermatogénesis. Estas células reciben las señales de las hormonas circulantes y de factores paracrinos de la célula de Leydig, células germinales y peritubulares. La integración de estas señales y los productos que se secretan controlan el desarrollo de las células germinales y además modulan la función de otras células que incluyen la propia función de la célula de Sertoli por medio de un mecanismo autocrino (Jegon, 1992).

La función de la célula de Sertoli, está bajo el control de factores endócrinos y parácrinos. La espermatogénesis está inicialmente regulada por las gonadotrofinas hipofisarias FSH y LH, debido a que la FSH y la testosterona que se produce por las células de Leydig en respuesta a la estimulación de la LH, son las principales reguladoras de la función de la célula de Sertoli. La mayor parte de los efectos de las gonadotrofinas sobre la espermatogénesis están mediados a través de la función de la célula de Sertoli, por medio de múltiples productos secretados por ellas.

La testosterona se secreta por la célula de Leydig en el compartimiento intersticial en respuesta a la LH, uniéndose a los receptores nucleares para andrógenos en las células de Sertoli y de esa manera regular la producción de algunos de sus productos que también se controlan por la FSH (Jegon, 1992; Sar, 1993).

En hombres con deficiencia de gonadotropinas que se induce por la administración de testosterona, la administración de LH o FSH solas, estimulan la secreción cualitativa de los niveles séricos de inhibina inmunoreactiva, pero las cantidades normales de inhibina solo se restablecen con la administración de las dos gonadotropinas. Debido a que la inhibina cruza con otras moléculas que contienen la subunidad  $\alpha$ , es posible que los estudios previos que observaron la regulación de la inhibina por medio de gonadotropinas se puede deber a estas reacciones cruzadas y no precisamente a inhibina (Burger, 1993).

### 1.9.2. REGULACION PARACRINA

El principal regulador de la función de la célula de Sertoli es la FSH e indirectamente la LH, con la estimulación de la célula de Leydig para la producción de testosterona, sin embargo, existen evidencias recientes de estudios *in vitro* utilizando células de Sertoli de ratas inmaduras de la secreción de factores parácrinos locales que se liberan por las células de Leydig, células de Sertoli y células peritubulares, las cuales tienen un papel importante en la modulación de la función de la célula de Sertoli y de la espermatogénesis (Skinner, 1991; Jegon, 1992; Lamb, 1993; Spiteri, 1993), sin embargo, el papel preciso y el significado fisiológico de estos factores parácrinos aun no se establece, aunque se puede especular que las posibles anomalías en la regulación parácrina pueden contribuir en la fisiopatología de la oligozoospermia idiopática y posiblemente en algunos casos de azoospermia, ya que estas alteraciones se presentan del 40 al 80 % de la infertilidad masculina (Matsumoto, 1991). Estos varones tienen defectos en la espermatogénesis, la más común, es detención de la maduración o hipoespermatogénesis, a pesar de tener niveles de gonadotrofinas elevados o dentro del rango de la normalidad. La administración de gonadotrofinas en estos varones no incrementa su producción espermática, por lo que se sospecha que las posibles anomalías en los factores locales pueden ser fundamentales en los defectos en la espermatogénesis, estos hechos necesitan de mayores estudios para que se puedan aclarar.

### 1.9.3. REGULACION DE LA CELULA DE SERTOLI POR LA CELULA DE LEYDIG

Como ya se mencionó antes, el principal factor parácrino que regula la función de la célula de Sertoli, es la testosterona que se produce por la célula de Leydig. La testosterona puede afectar indirectamente a la célula de Sertoli mediante la estimulación de la producción de algunos factores por la célula mioide peritubular y además por la regulación del flujo sanguíneo testicular, esto, puede finalmente afectar la función de la célula de Sertoli y la espermatogénesis (Skinner, 1992, Skinner, 1993). El control del flujo sanguíneo se puede mediar por receptores para andrógenos localizados en las células del músculo liso de las arteriolas localizadas en el intersticio (Sar, 1993).

La célula de Leydig también produce varios péptidos derivados de la proopiomelanocortina como son las  $\beta$ -endorfinas, la hormona estimulante de los  $\alpha$ -melanocitos ( $\alpha$  MSH) y la corticotropina (ACTH) (Spiteri, 1993).

En experimentos hechos *in vitro* con células de Sertoli de rata inmadura, tanto la  $\alpha$ -MSH como la ACTH estimulan la proliferación y función de la célula de Sertoli, mientras que la  $\beta$ -endorfina la inhibe (Spiteri, 1993). La célula de Sertoli también produce numerosos factores que regulan la esteroidogénesis en la célula de Leydig, esto sugiere una regulación parácrina recíproca entre la célula de Leydig y la célula de Sertoli (Skinner, 1991).

#### 1.9.4. REGULACION DE LA CELULA DE SERTOLI POR LA CELULA PERITUBULAR

Las células mioides peritubulares producen P-Mod-S, esta proteína se secreta en respuesta a la testosterona y por lo tanto estimula la secreción de ABP, inhibina y transferrina por la célula de Sertoli *in vitro* (Skinner, 1993). Las células peritubulares también secretan componentes de la matriz extracelular, como la fibronectina. La matriz extracelular tiene un papel importante en la regulación y morfología de la célula de Sertoli. La pérdida de las células germinales y la perturbación de la función de la célula de Sertoli que se induce por irradiación, produce alteraciones en la morfología de la célula peritubular, lo cual sugiere una regulación parácrina recíproca entre la célula peritubular y la función de la célula de Sertoli (Jegon, 1992).

#### 1.9.5. REGULACION DE LA CELULA DE SERTOLI POR LA CELULA GERMINAL

El desarrollo de las células germinales tiene el papel más importante en la regulación de la función de la célula de Sertoli. En la rata, a pesar de los niveles relativamente constantes de gonadotrofinas y andrógenos dentro de los túbulos seminíferos, la morfología de la célula de Sertoli, la expresión génica, la actividad enzimática, los ligandos y otras funciones, varían dependiendo de la etapa del ciclo espermatogénico (Jegon, 92; Morales, 93). Las funciones de la célula de Sertoli dependen complementariamente del contacto con las células germinales, aunque esto, aún no se establece en el hombre.

En resumen, la función testicular se controla por las gonadotrofinas hipofisarias LH y FSH, ambas se secretan en forma pulsátil en respuesta a GnRH, la secreción de GnRH se regula por neurotransmisores y neuropéptidos que se producen en neuronas tanto hipotalámicas como extrahipotalámicas. La LH se une a receptores de la membrana de la Célula de Leydig para inducir



y mantener la producción de testosterona, la FSH también se une a los receptores de la membrana de la Célula de Sertoli y promueve la síntesis de la hormona transportadora de andrógenos (la ABP) y de la inhibina. Los efectos de interacción entre las gonadotropinas inicia la espermatogénesis. Existe procesos de retroalimentación negativa entre la testosterona y la LH, y entre la inhibina y la FSH, de tal manera que cuando los niveles de testosterona disminuyen, se incrementan los niveles de LH, y los niveles de FSH se incrementan cuando la Célula de Sertoli se daña, esta descripción es muy simple, ya que el proceso de la espermatogénesis es mucho más complicado.

La LH también induce la producción de estradiol ( $E_2$ ) en las Células de Leydig por aromatización de la testosterona. También se produce  $E_2$  en el hígado por los mismos mecanismos de aromatización a nivel periférico por aromatización de androstenediona a estrona, la cual se convierte en  $E_2$ . Algunos de los efectos de retroalimentación se pueden modular por la conversión de testosterona a  $E_2$  en el hipotálamo.

También existen receptores para FSH en la Célula de Leydig, así como en la Célula de Sertoli, la FSH incrementa el número de receptores para LH en la Célula de Leydig y por lo tanto aumenta el efecto de la LH sobre la esteroidogénesis. La LH por sí misma, puede disminuir el número de estos receptores mediante un proceso de "down-regulation". La FSH también induce la formación de pequeñas cantidades de  $E_2$  en la Célula de Sertoli por aromatización de la testosterona. La testosterona y el  $E_2$  probablemente tienen un papel importante en la regulación de los niveles de FSH, la inhibina es la que tiene el efecto más potente o primordial. La inhibina se ha detectada en suero y semen por medio de radioinmunoanálisis. La regulación endócrina de la espermatogénesis todavía no está totalmente conocida, la testosterona es necesaria para algunas etapas del proceso. Existen evidencias de que la FSH se requiere sólo para iniciar la espermatogénesis, por ejemplo en animales hipofisectomizados en los cuales el testículo permanece quiescente, para restablecer la espermatogénesis se requiere de la administración de LH y FSH, sin embargo, una vez iniciada la producción de espermatozoides, esta se puede sostener sólo con LH. Otro factor indispensable para mantener la espermatogénesis es el nivel muy elevado de testosterona intratesticular.

El tiempo que se requiere para que se complete un ciclo espermático es de  $74 \pm 2$  días, esto es desde que se inicia la diferenciación de una espermatogonia hasta espermatozoide ( Bernstein, 1991).

## 2. ANTECEDENTES

El efecto positivo de los andrógenos sobre el anabolismo proteico se observó desde 1935 con base en experimentos que se realizaron en perros castrados, en los que se demostró que la administración de hormonas masculinas aumentaba el metabolismo, tanto energético, como proteico (Kochakian, 1935), este efecto se confirmó posteriormente por otros autores (Kenyon 1944, Papanicolaou, 1938). Diez años más tarde, el desarrollo de la 19-nortestosterona abrió el camino para la síntesis de esteroides con propiedades anabólicas superiores a los de la testosterona natural pero con menores efectos virilizantes (Hershberger, 1953).

Los esteroides anabólicos son derivados de la testosterona y se desarrollaron en un intento para disociar el efecto androgénico y anabólico de la testosterona, para de esa manera mantener el efecto anabólico y minimizar los efectos secundarios indeseables de los andrógenos, lo cual hasta la fecha ha sido imposible conseguir completamente (Wilson, 1993).

Se ha comunicado que durante la Segunda Guerra Mundial las tropas alemanas consumían esteroides anabólicos para aumentar su agresividad (Haupt, 84). Recientemente se ha demostrado que los deportistas que consumen esteroides anabólicos androgénicos, presentan aumento en sus sentimientos de agresividad (Parrot, 1994).

El uso de los esteroides anabólicos androgénicos por los atletas, se inició a principios de la década de los cincuentas (Wade, 1972), y se incrementó notablemente a partir de esas fechas (Ljungquist, 1975; DuRant, 1993). Los primeros atletas en quienes se comunicó el consumo de estas sustancias fueron de nacionalidad rusa en el año de 1954 (Mac Dougall, 1982). En esa época, un grupo de médicos de Estados Unidos de América, reconocía que algunos de los atletas de ese país usaban ese tipo de drogas e iniciaron las pruebas químicas para detectar el uso de esos medicamentos. El uso de los esteroides anabólicos se volvió muy popular entre los atletas; los primeros que usaron estas sustancias fueron casi exclusivamente los levantadores de pesas y los luchadores, pero después su uso se extendió a los jugadores de foot-ball americano, nadadores y deportistas de diversas actividades. Durante los juegos panamericanos de 1983 el

uso de esteroides anabólicos alcanzó proporciones alarmantes, de tal manera que 19 competidores fueron descalificados por dar pruebas positivas a estas sustancias, y decenas de ellos se retiraron voluntariamente de los juegos por el temor a dar pruebas positivas (Zurer, 1984).

El beneficio que proporcionan los esteroides anabólicos a los atletas para aumentar su capacidad y rendimiento deportivo es muy controversial, no se conoce con certeza si estas drogas realmente aumentan su capacidad atlética. Por un lado, los atletas que consumen estas sustancias manifiestan que efectivamente aumentan su rendimiento (Freed, 1975; Hervey, 1975; Crist, 1983) mientras que por otro lado, comunidades médicas y científicas dudan del efecto benéfico de los esteroides debido a que los estudios previamente comunicados son inconsistentes, ya que en un gran número de atletas que consumían los esteroides anabólicos no se demostró ningún cambio en su capacidad atlética (American, 1977).

El segundo punto de controversia es si los esteroides anabólicos producen algún daño en la salud de los atletas que los consumen. Muchos atletas que toman o han tomado esteroides piensan que los efectos colaterales no son serios ni permanentes (Ryan, 1981), mientras que los médicos comunican alteraciones en las pruebas de función hepática (Orlande, 1964) y tumores hepáticos (Overly, 1984).

Los efectos adversos de los esteroides anabólicos sobre el sistema reproductor masculino comprometen la fertilidad del atleta que los consume, los principales cambios que se han observado son: oligozoospermia, azoospermia, disminución del tamaño testicular y disminución de las gonadotropinas y testosterona séricas (Hervay, 1976; Clerico, 1981). Los mecanismos por los cuales se producen estas anomalías funcionales se deben a que los esteroides anabólicos que consumen los atletas inducen una supresión de la producción de gonadotropinas. Los cambios en estas hormonas son reversibles después de suspender el consumo, pero los efectos a largo plazo sobre el eje hipotálamo-hipófisis-testículo, aún se desconocen. Sin embargo, se han comunicado anomalías residuales en la morfología testicular de varones sanos, seis meses después de discontinuar el uso de esteroides (Heller, 1959).

Las drogas que se usan más son los esteroides anabólicos androgénicos, por ejemplo, las hormonas sexuales como la testosterona y análogos sintéticos. Estos medicamentos androgénicos además del efecto anabólico, tienen efecto de virilización. Adicionalmente a estos

compuestos, se reporta el uso de la hormona de crecimiento y la gonadotropina coriónica humana con los mismos fines que los anabólicos (Taylor, 1982).

Los atletas que consumen este tipo de sustancias, no están conscientes de si verdaderamente son eficaces para el fin que ellos persiguen, y menos aún, sobre los efectos colaterales a corto y largo plazo sobre su salud asociados al uso de ellos (Lamb, 1975). Otro punto importante, es que los atletas, sobretodo los fisiculturistas que acuden a competencias en las cuales no se les practica un monitoreo de consumo de sustancias prohibidas, no consideran ni el precio excesivo que representa la compra de estos medicamentos, ni mucho menos tienen considerado hacerse un exámen médico para conocer si su salud se modifica en algún parámetro. Esto se puede atribuir a una incompleta e inadecuada información acerca de la eficacia y de los efectos colaterales que produce el consumo de estos esteroides anabólicos.

## **2.1 EFECTOS DE LOS ESTEROIDES EN LA MASA MUSCULAR**

La testosterona y los esteroides androgénicos anabólicos sintéticos se unen al receptor de andrógenos en el citoplasma de las células del músculo esquelético, de las células de la próstata y de otros órganos blanco (Rogozkin, 1979; Snochwski, 1981). No hay duda sobre el efecto promotor sobre la síntesis de proteínas por el músculo esquelético que tienen los esteroides androgénicos anabólicos, de esa manera estas sustancias promueven la retención de nitrógeno, incrementan la masa corporal y aumentan el crecimiento muscular en ratas castradas, en bovinos castrados y en hembras normales tanto de granja como de laboratorio (Kochakian, 1959). Efectos similares se observan en hombres castrados, o con deficiencia de andrógenos, cuando se utilizan estos esteroides anabólicos en forma terapéutica, estimulan la retención de nitrógeno y el aumento de la masa muscular (Kruskemper, 1968).

Por otro lado los esteroides androgénicos no tienen efecto o éste es muy ligero, cuando se administran a bovinos, pollos, pavos y cerdos machos sexualmente normales (Lu, 1976). En animales machos sexualmente normales alimentados libremente, la administración de esteroides androgénicos puede deprimir el apetito y causar una reducción del peso corporal (Kruskemper, 1968). En hombres adultos sexualmente normales, el efecto de la administración de andrógenos

sobre la retención de nitrógeno y del desarrollo muscular es aproximadamente la mitad de lo que se encuentra en los hombres hipogonadales (Kochakian, 1946).

Aún no se demuestra ningún efecto positivo de las drogas anabólicas sobre la masa y el crecimiento muscular, sólo se presume que son útiles en atletas que desarrollan actividades relacionadas con objetos pesados, lo cual requiere un mejor poder muscular por ejemplo, en los levantadores de pesas y similares o en deportes de choque como el foot-ball americano o lucha libre (Staruss 1982). Los individuos que realizan ejercicio para demarcar su musculatura, utilizan esteroides no solo para incrementar su desarrollo muscular, sino también para reducir la grasa subcutánea y de esa manera su musculatura se hace más aparente y definida. Debido al incremento de las concentraciones de hemoglobina y del volumen sanguíneo, los atletas que consumen estas sustancias comentan que se obtiene un mayor rendimiento, sobre todo en aquellos en los que se requiere un esfuerzo máximo en un período corto de tiempo; la posible explicación de este hecho, es la mayor capacidad de oxigenación, sin embargo, el aumento de hemoglobina en varones sanos a los que se administraron andrógenos, es muy discreto (alrededor de 1 g/dl) e inconstante (Kruskemper, 1968). Algunos atletas que usan esteroides anabólicos relatan que ellos presentan menos fatiga y recuperan más rápidamente su capacidad para continuar con su entrenamiento físico, pero esto es subjetivo, ya que se basa solamente en lo que manifiestan los mismos atletas (Crist, 1983).

Hasta el momento actual no es posible conocer el número de atletas y deportistas amateurs que consumen anabólicos, sólo se cuenta con evidencias indirectas que se obtienen del testimonio de algunos usuarios o de entrenadores. A través de esta información, se sospecha que los esteroides anabólicos se utilizan en el 80% de los fisicoculturistas, levantadores de pesas, lanzamiento de bala, jabalina, disco y martillo, y su uso es menor en jugadores de football americano y en otros deportes (Cooper, 1972; Freed, 1975; Ljungquist, 1975; Lucking, 1982).

Los tipos de esteroides utilizados por los atletas son muy diversos, así como las dosis, se reportan consumos que van desde los 10 mg/24 hr hasta los 300 mg/24 hr de ésteres de testosterona (Kochakian, 1959; Crist, 1983; Thomasan, 1981). Existen evidencias no documentadas de que algunos fisicoculturistas han utilizado dosis de hasta 2000 mg de esteroides por día, con la intención de aumentar las posibilidades de ganar una competencia.

Entre los esteroides androgénicos anabólicos más utilizados por vía oral se encuentran: la metandrostenolona (Dianabol), oxandrolona (Anavar), oximetolona (Androl-50), etilestrenol (Maxibolin), estanozolol (Winstrol), Fluoximesterona (Halotestin). Entre los que se administran por vía parenteral se encuentran: la nandrolona (Durabolin), el decanoato de nandrolona (Decadurabolin), enantato de testosterona (Delatestril), cipionato de testosterona (Depotestosterona). Estos esteroides usados por los atletas no son prescritos por médicos, la forma de obtenerlos es muy diversa.

Existen pocos estudios sobre el efecto del uso de esteroides androgénicos anabólicos sobre la función reproductiva del varón, sobre las características del semen o sus niveles hormonales; no existen trabajos en los cuales se compare el efecto del consumo de estas sustancias con un grupo control, y que puedan aclarar el efecto que estas sustancias tienen sobre la reproducción de los varones que las consumen. La mayor parte de las comunicaciones son anecdóticas por lo que carecen de validez. La administración de esteroides androgénicos anabólicos inhibe la liberación de las hormonas LH y FSH, lo que repercute en una atrofia testicular y en una disminución en la producción de testosterona (Clerico, 1981), pero estos resultados no son constantes, por ejemplo, Strauss comunicó la presencia de atrofia testicular en 8 de 20 fisiculturistas y levantadores de pesas que consumieron esteroides, por otro lado, la disminución en la producción de testosterona natural es muy común entre los atletas que usan esteroides (Clerico, 1981; Stromme, 1974; Strauss, 1993). Algunos estudios comunican una disminución de la cuenta espermática que se manifiesta después de tres semanas del uso de estroides (Johnson, 1978).

En nuestro país, desde hace algunos años, se incrementó la moda de acudir a gimnasios para realizar ejercicios con el propósito de mejorar la apariencia física y no con fines de competir deportivamente. Paralelamente al incremento en el hábito del ejercicio físico, se estableció, entre los fisiculturistas, el conocimiento del efecto conjunto del ejercicio y del consumo de cierto tipo de preparados (en muchos casos desconociendo que son esteroides anabólicos) sobre los resultados que se buscan en el aumento de su masa muscular. Esto implica una exposición voluntaria e inconsciente a los efectos adversos que estos esteroides pueden ocasionar.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Cada día existe un número mayor de varones que asisten cotidianamente a gimnasios para realizar ejercicios físicos (pesas) para aumentar su masa muscular, y con frecuencia aceptan que, algunos consumen sustancias anabólicas muy diversas y generalmente a dosis altas, sin percatarse e incluso, hacer caso omiso de las posibles implicaciones. Algunos de los anabólicos que se ingieren tienen efecto androgénico o bien pueden ser aromatizados a estrógenos, por lo que los deportistas que los usan pueden estar en riesgo de padecer infertilidad debido a la influencia que puedan tener los esteroides anabólicos sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-testículo o presentar caracteres fenotípicos estrogénicos (ginecomastia).

### **4. HIPÓTESIS**

El consumo de sustancias anabólicas por varones que habitualmente realizan ejercicios físicos intensos, fundamentalmente con contracciones tónicas (pesas) para aumentar su masa y eficiencia muscular, disminuye los niveles de hormonas sexuales y la calidad del semen de estos individuos.

### **5. OBJETIVO**

Estudiar la calidad del semen y determinar los niveles séricos de esteroides sexuales y gonadotropinas en varones que cotidianamente realizan ejercicio físico intenso y consumen esteroides anabólicos para aumentar su masa muscular.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Cada día existe un número mayor de varones que asisten cotidianamente a gimnasios para realizar ejercicios físicos (pesas) para aumentar su masa muscular, y con frecuencia aceptan que, algunos consumen sustancias anabólicas muy diversas y generalmente a dosis altas, sin percatarse e incluso, hacer caso omiso de las posibles implicaciones. Algunos de los anabólicos que se ingieren tienen efecto androgénico o bien pueden ser aromatizados a estrógenos, por lo que los deportistas que los usan pueden estar en riesgo de padecer infertilidad debido a la influencia que puedan tener los esteroides anabólicos sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-testículo o presentar caracteres fenotípicos estrogénicos (ginecomastia).

### **4. HIPÓTESIS**

El consumo de sustancias anabólicas por varones que habitualmente realizan ejercicios físicos intensos, fundamentalmente con contracciones tónicas (pesas) para aumentar su masa y eficiencia muscular, disminuye los niveles de hormonas sexuales y la calidad del semen de estos individuos.

### **5. OBJETIVO**

Estudiar la calidad del semen y determinar los niveles séricos de esteroides sexuales y gonadotropinas en varones que cotidianamente realizan ejercicio físico intenso y consumen esteroides anabólicos para aumentar su masa muscular.



### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Cada día existe un número mayor de varones que asisten cotidianamente a gimnasios para realizar ejercicios físicos (pesas) para aumentar su masa muscular, y con frecuencia aceptan que, algunos consumen sustancias anabólicas muy diversas y generalmente a dosis altas, sin percatarse e incluso, hacer caso omiso de las posibles implicaciones. Algunos de los anabólicos que se ingieren tienen efecto androgénico o bien pueden ser aromatizados a estrógenos, por lo que los deportistas que los usan pueden estar en riesgo de padecer infertilidad debido a la influencia que puedan tener los esteroides anabólicos sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-testículo o presentar caracteres fenotípicos estrogénicos (ginecomastia).

### **4. HIPÓTESIS**

El consumo de sustancias anabólicas por varones que habitualmente realizan ejercicios físicos intensos, fundamentalmente con contracciones tónicas (pesas) para aumentar su masa y eficiencia muscular, disminuye los niveles de hormonas sexuales y la calidad del semen de estos individuos.

### **5. OBJETIVO**

Estudiar la calidad del semen y determinar los niveles séricos de esteroides sexuales y gonadotropinas en varones que cotidianamente realizan ejercicio físico intenso y consumen esteroides anabólicos para aumentar su masa muscular.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. UNIVERSO DE TRABAJO**

En el estudio se incluyeron varones fisiculturistas de 21 a 45 años de edad, que acuden al gimnasio para realizar ejercicio físico intenso (pesas) durante dos horas diarias. Para seleccionar el área de estudio, se visitaron varios gimnasios de la ciudad de México, para entrevistar, tanto a fisiculturistas como instructores, e invitarlos a participar en el estudio.

Se estructuraron dos grupos de trabajo:

**GRUPO I** Varones fisiculturistas que practican diariamente ejercicio y que consumen esteroides anabólicos para aumentar su fuerza y desarrollo muscular.

**GRUPO II** Varones fisiculturistas que practican diariamente ejercicio y que no consumen esteroides anabólicos .

### **6.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

**TAMAÑO DE LA MUESTRA** Se estudiaron 15 varones tratados con esteroides anabólicos y 15 varones que no consumían esteroides. Este tamaño de muestra fue debido a que sólo éstos aceptaron participar en el estudio y que cumplieron los criterios de inclusión.

### **6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS FISICULTURISTAS TRATADOS CON ESTEROIDES ANABOLICOS: GRUPO I**

Edad de 21 a 45 años

Sin enfermedades del tracto urogenital.

Normozoospermicos.

Que practicaran ejercicio físico intenso (pesas) durante 2 hrs diarias durante tres años o más.

Alcoholismo y tabaquismo negativos.

Que consuman esteroides anabólicos durante ocho semanas, de acuerdo al esquema propuesto por el propio instructor.

Someterse a un programa de ejercicio uniforme con duración de ocho semanas designado por el instructor.

#### **6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS FISICOCULTURISTAS SIN TRATAMIENTO CON ESTEROIDES ANABOLICOS: GRUPO II**

Edad de 21 a 45 años.

Sin enfermedades del tracto urogenital.

Normozoospermicos.

Que practicaran ejercicio físico intenso durante 2 hrs diarias durante tres años o más.

No consumir esteroides anabólicos.

Alcoholismo y tabaquismo negativos.

Someterse a un programa de ejercicio uniforme con duración de ocho semanas designado por el instructor.

#### **6.5 CRITERIOS DE EXCLUSION**

Se excluyeron a los fisicoculturistas que no aceptaron el estudio por contravenir a sus intereses personales o no se apegaron a los criterios de inclusión de ambos grupos.

A todos los participantes, se les explicó ampliamente los propósitos del estudio, se les aclararon todas las dudas que surgieran y firmaron su constancia de consentimiento informado para su participación en el estudio (formato en anexo). Este proyecto de investigación, se registró por el comité de investigación del Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital de Gineco Obstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala" con el número 9714008 y en la Coordinación de Investigación Médica en la Delegación No. 3 del IMSS con el número 97-710-0013. A todos los

sujetos se les elaboró una historia clínica con exploración física completa, la cual incluyó la exploración de los caracteres sexuales secundarios, el estado de los genitales externos con palpación de la consistencia y el tamaño de los testículos y se les aplicó un cuestionario dirigido para conocer la rutina de ejercicio que practicaban y aspectos de su salud reproductiva a los posibles voluntarios al estudio.

## **6.6. PROGRAMA DE TRABAJO**

El estudio se dividió en dos etapas:

**Etapla I.-** Para ambos grupos, correspondiente a las tres semanas previas al estudio, se establecieron las rutinas de ejercicio uniforme, las cuales realizaron durante el tiempo que duró el estudio. Se obtuvo por masturbación, una muestra de semen cada semana, con tres días de abstinencia sexual previos a la obtención del semen, con el fin de realizar tres espermotobioscopías. En la semana previa al inicio del consumo de los esteroides y de la rutina de ejercicio en el grupo problema, y antes de iniciar la rutina de ejercicio en el grupo control, se les tomó una muestra de sangre periférica por punción de la vena cubital anterior, para la determinación sérica en condiciones basales de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), prolactina (PRL), estradiol ( $E_2$ ), testosterona (T) progesterona ( $P_4$ ), pruebas de funcionamiento hepático que incluyeron bilirrubinas, (Bt, Bi, Bd ),transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) y deshidrogenasa láctica (DHL).

**Etapla II.-** Correspondió a la octava semana del período de ejercicio y consumo de esteroides anabólicos en el grupo I y del período de ejercicio del grupo II. Se les practicó: historia clínica con exploración física completa, determinaciones séricas hormonales y pruebas de funcionamiento hepático. El análisis de semen se realizó en tres muestras (en la octava, novena y décima semana posteriores al inicio del tratamiento).

## 6.7. ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Se utilizaron los siguientes fármacos por vía intramuscular: decanoato de nandrolona, propionato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isocaproato de testosterona y decanoato de testosterona.

Todos los fármacos anteriores fueron administrados de acuerdo al esquema 1. Este esquema de tratamiento, no fue sugerido por los investigadores, fue elaborado empíricamente por los instructores de los gimnasios.

## 6.8 DETERMINACIONES HORMONALES

Todas las muestras de sangre periférica para realizar la evaluación endocrina se obtuvieron en ayuno (entre las 8 y 9 h de la mañana), por venopunción, con previa asepsia de la región en cara anterior del pliegue del codo. Se obtuvieron tres muestras de 20 ml de sangre, una cada 20 minutos; el suero de las tres muestras se mezcló para hacer un pool, y de esa manera evitar en lo posible, caer en una cresta o un valle, en cuanto a la concentración de la hormona circulante de acuerdo a los ritmos circadianos. Todas las muestras se conservaron congeladas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento y fueron determinadas por duplicado por medio de radioinmunoanálisis (RIA) (Amerlex-M, Amersham International, Aylesbury, Buckinghamshire, UK). La sensibilidad del estuche para determinar testosterona fue de 0.1 nmol/L, para estradiol 7 pg/ml, para prolactina  $2\mu\text{IU/ml}$ , hormona luteinizante 0.15 mIU/ml y la hormona foliculoestimulante 0.1 mIU/ml. El coeficiente de variación intraensayo fue de 1.2 % y del interensayo, de 3.8 %. El estuche comercial de testosterona tiene reacción cruzada del 100 % para la misma, un 4.5 % con la  $5\alpha$ -dehidrotestosterona y con menos del 0.01 % con otros compuestos.

## 6.9 PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA

Del suero de cada participante se formó una alícuota de 3 ml que fue enviada al laboratorio central del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 del IMSS para medir las concentraciones séricas de bilirrubinas totales, bilirrubinas directa e indirecta, transaminasa glutámico-pirúvica, transaminasa glutámico-oxaloacética y deshidrogenasa láctica, se utilizó un espectrofotómetro automatizado Hyllab 900 de reactivos líquidos.

## 6.10 MUESTRAS DE SEMEN

Cada participante fue evaluado por medio de tres espermotobioscopías, realizadas en el transcurso de tres semanas, para considerar valores promedio (OMS, 1995). Las muestras fueron obtenidas por masturbación después de 3 días de abstinencia sexual. Cada muestra se recolectó en un recipiente de vidrio y se mantuvo a 37° C durante 60 minutos para evaluar su licuefacción, se midió el pH con tiras reactivas Merck. El volumen total del eyaculado se midió en tubos cónicos de vidrio. De cada muestra se tomó un volumen de 10 µl y se depositó en un portaobjetos, se cubrió con un cubreobjetos de 22 x 22 mm y se observó la movilidad de los espermatozoides por medio de microscopía de luz a 40x para identificar las siguientes categorías: grado III, progresión rápida y lineal; grado II, progresión lenta o moderada pero lineal; grado I, movilidad in situ, no progresiva; grado 0, células inmóviles (OMS, 1995). Se realizó una sumatoria de los porcentajes de movilidad grado III más grado II, el resultado que se obtuvo fue el porcentaje considerado para establecer normalidad o astenozoospermia en las muestras de semen. De acuerdo a los criterios de la OMS 1995, se consideraron normales las muestras que tuvieron una movilidad grado III igual o superior a 25 %, una sumatoria de grado III más grado II igual o superior a 50 %, o que el porcentaje de movilidad grado II fuese igual o superior al 50 %.

ESQUEMA 1. ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE LOS ESTEROIDES ANABÓLICOS

FARMACO	SEMANAS							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Decadurabolin</b> IM	Lunes y Viernes 100 mg	Lunes y Viernes 125 mg	Lunes y Viernes 150 mg	Lunes y Viernes 175 mg	Lunes y Viernes 200 mg	Lunes y Viernes 150 mg	Lunes y Viernes 100 mg	Lunes y Viernes 50 mg
<b>Sostanon IM</b>	Miércoles 1 ml	Miércoles 1 ml	Miércoles 2 ml	Miércoles 2 ml	Miércoles 2 ml	Miércoles 1 ml	Miércoles 1 ml	Miércoles 1 ml

**Decadurabolin** Decanoato de nandrolona 50 mg/ml

**Sostanon** Propionato de testosterona 30 mg/ml  
 Fenilpropionato de testosterona 60 mg/ml  
 Isoceproato de testosterona 60 mg/ml  
 Decanoato de testosterona 100 mg/ml.

La presencia de bacterias y detritus celulares se observó en esta preparación en fresco y se realizaron estimaciones gruesas. Posteriormente, la concentración de bacterias por ml se calculó con el empleo de la técnica de "inmersión del portaobjeto", para la cual se depositaron 50  $\mu$ l de semen con una aguja hipodérmica estéril en un portaobjeto, se extendió uniformemente y se dejó de 48 a 72 hr a temperatura ambiente. La cantidad de bacterias por ml se calculó por la multiplicación de la cantidad de colonias que se encontró en el portaobjeto por un factor de 80 (OMS, 1995). La concentración de bacterias se clasificó en grados desde grado uno hasta grado seis, se siguió el siguiente patrón:

Grado I para concentración de cero hasta  $1 \times 10^3$  unidades formadoras de colonias (UFC) por ml.

Grado II para una concentración de  $1.1 \times 10^3$  hasta  $2 \times 10^3$  UFC/ml

Grado III para una concentración de  $2.1 \times 10^3$  hasta  $3 \times 10^3$  UFC /ml

Grado IV para una concentración de  $3.1 \times 10^3$  hasta  $4 \times 10^3$  UFC/ml

Grado V para una concentración de  $4.1 \times 10^3$  hasta  $5 \times 10^3$  UFC/ml

Grado VI para una concentración de  $5.1 \times 10^3$  hasta  $6 \times 10^3$  UFC/ml

El número de células espermáticas por ml se determinó por medio de una cámara de Neubauer, donde el semen se tomó con una pipeta para cuenta de leucocitos y se diluyó con una solución salina fisiológica que contenía 3.7% de formaldehído, hasta lograr una dilución 1:20 y se mezcló perfectamente. El líquido del tallo de la pipeta fue descartado y por un proceso de capilaridad se prepararon las cámaras de Neubauer, mismas que se depositaron en cámara húmeda por espacio de 10 min, y después se observaron por microscopía óptica en contraste de fases con objetivo de 40x (OMS, 95).

La viabilidad espermática se valoró por medio de tinción con azul de tripano, donde 100  $\mu$ l de semen se depositaron en tubos de vidrio y se incubaron con 100  $\mu$ l de una solución de azul de tripano al 1 %, en agua destilada, por 10 min a una temperatura de 37°C, después se observaron por microscopía óptica con objetivo 40x (Cook, 1990).

La morfología fue evaluada por medio de tinción de Papanicolaou modificada para espermatozoides (OMS, 1995) y microscopía óptica con el objetivo de inmersión en aceite y con base en los criterios de la OMS, se registraron las formas normales, defectos en cabeza, pieza media y flagelo (Menkveld, 1991).



base en los criterios de la OMS, se registraron las formas normales, defectos en cabeza, pieza media y flagelo (Menkveld, 1991).

## **6.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para expresar los resultados de las muestras de semen, se calcularon medias geométricas y sus desviaciones estándar. Para el análisis estadístico de los resultados de las muestras de semen, de los niveles séricos de las hormonas y pruebas de función hepática se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (Minitab para Windows, versión 10. MINITAB Inc. PA, USA, 1994).

Se realizó una prueba de Chi cuadrada (Epi Info 6, versión 6.04. Centers for Disease Control & Prevention, WHO, USA. 1996) para comparar las diferentes características del grupo control y del grupo problema, después del período de ejercicio y del consumo de los esteroides anabólicos.

## 7. RESULTADOS

En el grupo problema, la edad mínima fue de 21 y la máxima de 45 años, con una edad promedio de  $28 \pm 6$  años. En el grupo control, la edad mínima fue de 21 y la máxima de 34 años, con una edad promedio de  $26 \pm 4$  años. La exploración física previa al inicio del estudio fue normal en ambos grupos de estudio.

### 7.1 TAMAÑO TESTICULAR

En cuanto a la exploración de los genitales en la etapa I del estudio se encontró que en el grupo I el promedio del tamaño del testículo izquierdo fue de  $4.9 \pm 0.2$  cm de largo,  $3.0 \pm 0.3$  cm de ancho, y  $2.7 \pm 0.3$  cm de grueso, el tamaño del testículo derecho fue de  $5.0 \pm 0.5$  cm de largo,  $3.1 \pm 0.2$  cm de ancho y  $2.8 \pm 0.3$  cm de grueso. En el grupo II el promedio del tamaño de los testículos del lado izquierdo fue de  $4.5 \pm 0.5$  cm de largo,  $2.7 \pm 0.5$  cm de ancho y  $2.9 \pm 0.1$  cm de grueso, el tamaño del testículo derecho fue en promedio de  $4.7 \pm 0.3$  cm de largo,  $2.9 \pm 0.2$  cm de ancho y  $2.5 \pm 0.2$  cm de grueso. En la segunda etapa del estudio, en el grupo I el promedio del tamaño del testículo izquierdo fue de  $4.6 \pm 0.6$  cm de largo,  $2.9 \pm 0.2$  cm de ancho y  $2.6 \pm 0.2$  cm de grueso, el tamaño del testículo derecho fue de  $4.5 \pm 0.3$  cm de largo,  $2.9 \pm 0.2$  cm de ancho y  $2.5 \pm 0.2$  cm de grueso, y que al comparar estas medidas con las obtenidas en la etapa I, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la segunda etapa del estudio en el grupo II el promedio del tamaño del testículo izquierdo fue de  $4.8 \pm 0.3$  cm de largo,  $2.5 \pm 0.4$  cm de ancho y  $2.8 \pm 0.2$  cm de grueso, y el promedio del tamaño del testículo derecho fue de  $4.7 \pm 0.2$  cm de largo,  $2.5 \pm 0.2$  cm de ancho y  $2.5 \pm 0.3$  cm de grueso, al comparar estas medidas con las obtenidas en la etapa I del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la libido y a la potencia sexual que manifestaron los sujetos de ambos grupos fue normal antes del inicio del estudio. En el grupo II (control) no se presentaron cambios al final del estudio. En el grupo I, el 80% de los sujetos (12), manifestaron que aumentó durante las primeras

cuatro semanas del estudio y que disminuyó de manera importante, en las últimas semanas de la ingesta de esteroides anabólicos.

## 7.2 DETERMINACIONES HORMONALES

### 7.2.1 HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)

Las concentraciones séricas de FSH de las muestras obtenidas del grupo de fisicoculturistas que no ingirieron EA (grupo II) antes del período de estudio, se encontraron dentro de los límites normales, con un valor mínimo de 2.4 y un valor máximo de 7 mIU/ml, con un promedio de  $4.10 \pm 1.4$  mIU/ml. Las concentraciones de FSH de las muestras obtenidas después del período programado de ejercicio en este mismo grupo, también se encontraron dentro de límites normales, con un valor mínimo de 2.4 y un valor máximo de 7.4 mIU/ml y con un promedio de  $4.7 \pm 1.6$  mIU/ml. Al comparar las concentraciones séricas de FSH de este grupo de fisicoculturistas antes y después del período de ejercicio intenso, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 5). Las concentraciones séricas de FSH de tres sujetos del grupo problema (grupo I) fueron anormales antes de la administración de los fármacos (menos de 1.0 mIU/ml), en los otros 12 fueron normales. El valor mínimo encontrado fue de 0.03 y el valor máximo fue de 8.3 mIU/ml, con un promedio de  $2.0 \pm 2.4$  mIU/ml. Al finalizar el esquema de ejercicio y EA, se encontró que en diez atletas, las concentraciones séricas de FSH estuvieron dentro de los límites normales y cinco presentaron concentraciones inferiores a 1.0 mIU/ml. El valor mínimo observado fue de 0.03 y el valor máximo fue de 3.2 mIU/ml, con un promedio de  $0.6 \pm 1.1$  mIU/ml. Al comparar las concentraciones séricas de FSH en este grupo, antes y después del esquema de ejercicio y del consumo de EA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (tabla 6). Al comparar las concentraciones séricas de FSH de ambos grupos en la etapa final del estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (tabla 7).

Tabla 5 Concentraciones hormonales del grupo de fisiculturistas que no consumieron anabólicos, antes de la práctica del ejercicio programado (etapa I) y después de 8 semanas de ejercicio (etapa II).

Variable		Media $\pm$ DE	<i>P</i>
FSH mIU/ml	Etapa I	4.10 $\pm$ 1.4	0.254
	Etapa II	4.7 $\pm$ 1.6	
LH mIU/ml	Etapa I	3.4 $\pm$ 2.4	0.171
	Etapa II	4.6 $\pm$ 1.9	
T ng/ml	Etapa I	5.4 $\pm$ 1.3	0.966
	Etapa II	4.7 $\pm$ 1.8	
DHEA $\mu$ g/dl	Etapa I	272.5 $\pm$ 103.7	0.500
	Etapa II	308.0 $\pm$ 85.6	
E2 pg/dl	Etapa I	18.2 $\pm$ 14.3	0.851
	Etapa II	16.1 $\pm$ 9.8	
PRL ng/ml	Etapa I	7.1 $\pm$ 4.6	0.395
	Etapa II	8.2 $\pm$ 4.4	

Tabla 6 Concentraciones hormonales del grupo I, antes de la práctica del ejercicio y del consumo de esteroides anabólicos (etapa I) y después de 8 semanas de ejercicio y consumo de los esteroides (etapa II).

Variable	Media $\pm$ DE	P
FSH mIU/ml	Etapa I	4.7 $\pm$ 1.6
	Etapa II	0.6 $\pm$ 1.1
LH mIU/ml	Etapa I	4.6 $\pm$ 1.9
	Etapa II	1.05 $\pm$ 1.01
T ng/ml	Etapa I	4.7 $\pm$ 1.8
	Etapa II	2.2 $\pm$ 1.9
DHEA $\mu$ g/dl	Etapa I	308 $\pm$ 85.6
	Etapa II	216.5 $\pm$ 122.2
E2 pg/dl	Etapa I	16.1 $\pm$ 9.8
	Etapa II	26.4 $\pm$ 54.16
PRL ng/ml	Etapa I	8.2 $\pm$ 4.4
	Etapa II	6.2 $\pm$ 3.0

\* estadísticamente diferentes por la U de Mann-Whitney.

Tabla 7 Concentraciones hormonales de ambos grupos de fisicoculturistas, en la etapa II del estudio.

Variable		Media $\pm$ DE	P
FSH mIU/ml	Sin EA	4.7 $\pm$ 1.6	<0.001*
	Con EA	0.6 $\pm$ 1.1	
LH mIU/ml	Sin EA	4.6 $\pm$ 1.9	<0.01*
	Con EA	1.05 $\pm$ 1.01	
T ng/ml	Sin EA	4.7 $\pm$ 1.8	<0.01*
	Con EA	2.2 $\pm$ 1.9	
DHEA $\mu$ g/dl	Sin EA	308 $\pm$ 85.6	0.225
	Con EA	216.5 $\pm$ 122.2	
E2 pg/dl	Sin EA	16.1 $\pm$ 9.8	0.455
	Con EA	26.4 $\pm$ 54.16	
PRL ng/ml	Sin EA	8.2 $\pm$ 4.4	0.135
	Con EA	6.2 $\pm$ 3.0	

EA esteroides anabólicos

\* estadísticamente diferentes por la U de Mann-Whitney

### 7.2.2 HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

Las concentraciones séricas de LH de las muestras obtenidas de 12 sujetos del grupo control, en la etapa I del estudio, se encontraron dentro de los límites normales, con una concentración mínima de 1.0 y una máxima de 5 mIU/ml, los otros tres presentaron concentraciones de 6.2 mIU/ml, 8.8 mIU/ml y 9.0 mIU/ml, respectivamente. El promedio de los niveles séricos de LH en este grupo fue de  $3.4 \pm 2.4$  mIU/ml. Después de la práctica del ejercicio programado, las concentraciones séricas de LH se encontraron dentro de límites normales en ocho sujetos, con una concentración mínima de 1.3 y una máxima de 4.9 mIU/ml. Los otros siete presentaron concentraciones séricas de LH elevadas, con valores entre 5.8 y 7.8 mIU/ml. El promedio de la concentración de LH en este grupo, en esta etapa, fue de  $4.6 \pm 1.9$  mIU/ml. Al comparar los resultados de los dos períodos de estudio de este grupo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 5). En el grupo problema se encontró que diez sujetos tuvieron concentraciones séricas basales de LH dentro de los límites normales, con un valor mínimo de 1.2 y un máximo de 4.7 mIU/ml, dos con valores inferiores a 0.4 y tres con valores elevados de 5.4 y 5.5 mIU/ml respectivamente, el promedio de la concentración de LH fue de  $2.6 \pm 1.7$  mIU/ml. En este mismo grupo, después del período de ejercicio y del consumo de EA, se encontraron valores normales de LH en nueve sujetos con una mínima de 1.4 y una máxima de 3.5 mIU/ml. Seis sujetos presentaron valores inferiores a los normales. El promedio de las concentraciones de LH fue de  $1.0 \pm 1.0$  mIU/ml. Al comparar las concentraciones de LH del grupo que consumió EA en ambas etapas del estudio, se encontró una disminución en la concentración de esta hormona (tabla 6). Al comparar las concentraciones de LH de ambos grupos de atletas después del período de ejercicio y la ingesta de EA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) (tabla 7).

### 7.2.3 TESTOSTERONA (T)

Las concentraciones séricas de T de las muestras obtenidas antes de la práctica del ejercicio programado del grupo que no consumió EA, estuvieron dentro de los límites normales en 13 sujetos, con una mínima de 3.0 y una máxima de 8.5 ng/ml, dos sujetos presentaron concentraciones de 2.0 y 2.2 ng/ml, respectivamente. El promedio de las concentraciones de T

de este grupo fue de  $5.4 \pm 1.3$  ng/ml. Las concentraciones de T de las muestras que se observaron a este mismo grupo después de la práctica de ejercicio programado se encontraron dentro de los límites normales en 14 sujetos, con una concentración mínima de 3.3 y una máxima de 8.4 ng/ml, uno presentó una concentración de T de 2.5 ng/ml. El promedio del grupo fue de  $4.7 \pm 1.8$  ng/ml (tabla 5). En las muestras obtenidas de los fisicoculturistas del grupo I, se observó que 12 sujetos presentaron valores dentro de los límites normales, con una concentración mínima de 4.0 y una máxima de 9.2 ng / ml, dos presentaron concentraciones de 1.4 y 2.0 ng/ml, respectivamente y uno presentó una concentración de 14.0 ng/ml. El promedio de este grupo fue de  $5.8 \pm 3.1$  ng/ml (tabla 6). En las muestras obtenidas en este mismo grupo, después de la ingesta de los EA y del ejercicio, se encontraron concentraciones dentro de los límites normales en seis sujetos, con una mínima de 3.0 y una máxima de 6.4 ng/ml, en nueve sujetos se encontraron valores inferiores a los límites normales. El promedio de la concentración sérica de T de este grupo fue de  $2.2 \pm 1.9$  ng/ml. Al comparar las concentraciones séricas de T antes y después de la ingesta de EA de éste grupo, se encontraron diferencias significativas, con una disminución en el promedio de la concentración de T que se obtuvo después del consumo de esteroides y el ejercicio ( $p < 0.001$ ) (tabla 6). Al comparar los resultados del grupo control y del problema, después de la práctica del ejercicio y del consumo de anabólicos se encontraron diferencias estadísticamente significativamente ( $p < 0.01$ ) (tabla 7), (RM 21.0,  $p = 0.002$ ).

#### 7.2.4 DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA)

Los niveles séricos de dehidroepiandrosterona (DHEA) del grupo de atletas que no consumieron EA, antes de practicar el ejercicio programado, se encontraron dentro de los límites normales, con un valor mínimo de 112  $\mu\text{g/dl}$  y un valor máximo de 457  $\mu\text{g/dl}$ , con un promedio de  $272.5 \pm 103.7$   $\mu\text{g/dl}$ . Los niveles de esta hormona observados en las muestras de este mismo grupo después de la práctica del ejercicio programado, se encontraron dentro de los límites normales con un valor mínimo de 179  $\mu\text{g/dl}$  y un valor máximo de 453  $\mu\text{g/dl}$ , con un promedio de  $308 \pm 85.6$   $\mu\text{g/dl}$ . Al comparar las concentraciones de esta hormona en los dos períodos de estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En las muestras basales del grupo I, se encontraron concentraciones séricas de DHEA dentro de los límites normales, con un valor mínimo de 126  $\mu\text{g/dl}$  y un valor máximo de 388  $\mu\text{g/dl}$ , con un promedio de  $213 \pm 83.8$   $\mu\text{g/dl}$ . Estos valores no se



modificaron después del período de ejercicio y del consumo de esteroides, el valor mínimo encontrado fue de 112  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y el valor máximo fue de 502  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , con un promedio de  $216.5 \pm 122.2$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  (tabla 6). Al comparar las concentraciones de DHEA de las muestras obtenidas en la segunda etapa de estudio en ambos grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 7).

#### 7.2.4 ESTRADIOL ( $E_2$ )

Las concentraciones séricas de estradiol ( $E_2$ ) observadas en las muestras obtenidas antes de la práctica del ejercicio programado en el grupo control, se encontraron dentro de los límites normales en 13 sujetos. El valor mínimo del grupo fue 5.0  $\text{pg}/\text{ml}$  y un valor máximo de 66.0  $\text{pg}/\text{ml}$ ; dos atletas presentaron niveles bajos, de 9.3 y de 5  $\text{pg}/\text{ml}$ , respectivamente. El promedio de la concentración sérica de  $E_2$  fue de  $18.2 \pm 14.3$   $\text{pg}/\text{ml}$ . Las concentraciones séricas de  $E_2$  en este grupo después de la práctica del ejercicio programado, se encontraron dentro de los límites normales en diez sujetos y en cinco atletas con valores inferiores a los 10  $\text{pg}/\text{ml}$ . El valor mínimo observado en el grupo fue de 5.7  $\text{pg}/\text{ml}$  y el máximo de 33.0  $\text{pg}/\text{ml}$ , con un promedio de  $16.1 \pm 9.8$   $\text{pg}/\text{ml}$ . Al comparar los resultados de este grupo, al inicio y al final del período de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 5). En las muestras obtenidas en el grupo que consumió EA, tomadas antes del consumo de los mismos y de la práctica del ejercicio programado, se encontraron 15 sujetos con los niveles séricos de  $E_2$  dentro de los límites normales, con un valor mínimo de 10.0  $\text{pg}/\text{ml}$  y un máximo de 28.0  $\text{pg}/\text{ml}$ , con un promedio de  $15.8 \pm 5.4$   $\text{pg}/\text{ml}$ . Los niveles séricos de  $E_2$  en este grupo, después de practicar el ejercicio y del consumo de esteroides, se encontraron con niveles dentro de los límites normales en seis sujetos; cuatro presentaron niveles inferiores a 10  $\text{pg}/\text{ml}$ , y cinco presentaron valores superiores a los 60  $\text{pg}/\text{ml}$ . El valor mínimo observado fue de 9.0  $\text{pg}/\text{ml}$  y el valor máximo fue de 164  $\text{pg}/\text{ml}$ , con un promedio de  $26.4 \pm 54$   $\text{pg}/\text{ml}$ , y una mediana de 16. Al comparar las concentraciones de  $E_2$  de este grupo antes y después de la práctica del ejercicio y del consumo de EA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 6). Al comparar los resultados de ambos grupos después del ejercicio y del consumo de esteroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.455$ ) (tabla 7).

### 7.2.5 PROLACTINA (PRL)

Los niveles séricos de PRL cuantificados en las muestras obtenidas antes de la práctica del ejercicio programado en el grupo control, se encontraron con valores dentro de los límites normales en 12 sujetos y en tres con valores superiores a 10.8 ng/ml, el valor mínimo del grupo observado fue de 4.2 ng/ml, el máximo de 20.2 ng/dl, y con un promedio de  $7.1 \pm 4.6$  ng/ml. En las muestras obtenidas en este grupo después de la práctica del ejercicio, se encontraron 11 sujetos con valores dentro de los límites normales y cuatro con valores superiores a 10.8 ng/ml, el valor mínimo observado fue de 3.9 ng/ml, y el máximo de 20.0 ng/ml, con un promedio de  $8.2 \pm 4.4$  ng/ml. Al comparar las concentraciones de PRL en las dos etapas de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 5). En las muestras del grupo que consumió EA, obtenidas antes del período de ejercicio programado y del consumo de los esteroides, se encontraron 14 sujetos con valores dentro de los límites normales, y uno con un valor inferior a 2.6 ng/ml; el valor mínimo observado fue de 2.2 ng/ml, y el máximo de 9.6 ng/ml, con un promedio de  $4.8 \pm 2.1$  ng/ml. En cuanto a los niveles séricos de PRL de las muestras obtenidas en este grupo, después del período de ejercicio y del consumo de anabólicos, se encontraron 14 sujetos con valores séricos de PRL dentro de los límites normales, y uno con un valor superior a 10.8 ng/ml, el valor mínimo observado fue de 3.7 ng/ml, y el máximo de 15.0 ng/ml, el promedio fue de  $6.2 \pm 3$  ng/ml. Al comparar las muestras de este grupo antes y después del período de ejercicio y del consumo de los esteroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 6). Al comparar los resultados de ambos grupos después de la práctica del ejercicio y del consumo de esteroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 7).

## 7.3. SEMEN

### 7.3.1. CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

#### 7.3.1.1. VOLUMEN

El volumen del eyaculado del grupo II, antes de iniciar el programa uniforme de ejercicio (etapa I) fue en promedio de  $2.04 \pm 0.8$  ml, con un volumen mínimo de 0.9 ml y un volumen máximo de 4.2 ml. El volumen en la etapa II fue en promedio de  $2.28 \pm 1$  ml, con un volumen mínimo de 1 ml y un volumen máximo de 5 ml. Al comparar el volumen del semen de este grupo en las dos etapas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 8). El volumen del semen del grupo de fisicoculturistas que ingirió EA (grupo I) no mostró diferencias estadísticamente significativas en las dos etapas; el volumen del eyaculado antes de consumir los EA, fue en promedio de  $2.2 \pm 0.9$  ml, con un volumen mínimo de 1.0 ml y un volumen máximo de 4.5 ml. En la etapa II, el volumen mínimo fue de 1.5 ml y el máximo de 6.0 ml, con un promedio de  $3.0 \pm 1.3$  ml (tabla 9). Al comparar el volumen de los eyaculados de ambos grupos en la etapa II del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 10).

#### 7.3.1.2. VISCOSIDAD

La viscosidad del semen fue considerada artificialmente y a opinión de dos observadores como acuosa, normal o densa (en 1º, 2º y 3er grado). En los eyaculados analizados antes en la etapa I del grupo II, se encontraron 7 muestras (46%) con viscosidad normal y 8 muestras (54%) presentaron viscosidad anormal de 1º, 2º y 3er grado. La viscosidad de las muestras obtenidas en la etapa II, se encontró normal en 8 sujetos (54%) y anormal en 7 sujetos (46%) que presentaron viscosidad de 1º y 2º grado. Al comparar la viscosidad de las muestras de este grupo en ambas etapas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo I, las muestras obtenidas antes del inicio de ejercicio y del consumo de los EA, presentaron una viscosidad normal en 12 atletas (80%), y 3 de ellos (20%), presentaron viscosidad densa en 1º y 2º grado. Las muestras de semen en la etapa II, presentaron viscosidad normal en siete sujetos (46%) y una viscosidad densa en 1º y 2º grado en ocho sujetos (54%); al comparar la viscosidad de las muestras de este grupo, antes y después del consumo de EA no se encontraron diferencias

estadísticamente significativas. La viscosidad de ambos grupos en la última etapa del estudio, no mostró diferencia estadísticamente significativa (tabla 11).

Tabla 8 Características del semen del grupo II, antes de la practica de ejercicio (etapa I) y después de 8 semanas de ejercicio programado (etapa II).

Variable		Media $\pm$ DE	P
Volumen (ml)	Etapa I	2.04 $\pm$ 0.8	0.506
	Etapa II	2.28 $\pm$ 1.0	
Aglutinación (%)	Etapa I	19.3 $\pm$ 23.1	0.361
	Etapa II	13.9 $\pm$ 20.9	
Cuenta (x 10 <sup>6</sup> /ml)	Etapa I	70.6 $\pm$ 68.3	0.406
	Etapa II	52.4 $\pm$ 48.7	
Movilidad (%)	Etapa I	61.6 $\pm$ 13.6	0.022
	Etapa II	54.9 $\pm$ 12.8	
Morfología (%)	Etapa I	44.9 $\pm$ 8.6	0.533
	Etapa II	43.8 $\pm$ 7.5	
Viabilidad (%)	Etapa I	88.7 $\pm$ 5.0	0.5614
	Etapa II	89.7 $\pm$ 4.8	
Bacterias (p/c)	Etapa I	3.3 $\pm$ 1.6	0.648
	Etapa II	3.2 $\pm$ 1.9	

Tabla 9 Características del semen del grupo I, antes del consumo de esteroides anabólicos (etapa I) y después de 8 semanas de ejercicio y consumo de esteroides (etapa II).

Variable		Media $\pm$ DE	P
Volumen (ml)	Etapa I	2.2 $\pm$ 0.9	0.213
	Etapa II	3.0 $\pm$ 1.3	
Aglutinación (%)	Etapa I	13.9 $\pm$ 8.5	0.046
	Etapa II	9.1 $\pm$ 19.6	
Cuenta (x 10 <sup>6</sup> /ml)	Etapa I	61.8 $\pm$ 33.8	<0.001*
	Etapa II	11.9 $\pm$ 17.5	
Movilidad (%)	Etapa I	57.9 $\pm$ 9.9	<0.001*
	Etapa II	35.6 $\pm$ 14.1	
Morfología (%)	Etapa I	38.6 $\pm$ 7.2	0.001*
	Etapa II	27.6 $\pm$ 8.4	
Viabilidad (%)	Etapa I	93.0 $\pm$ 3.3	0.191
	Etapa II	90.6 $\pm$ 4.9	
Bacterias (p/c)	Etapa I	2.8 $\pm$ 1.5	0.835
	Etapa II	3.0 $\pm$ 1.0	

\* estadísticamente diferentes por la U de Mann-Whitney

Tabla 10 Características del semen de ambos grupos, durante la etapa II del estudio.

Variable		Media $\pm$ DE	P
Volumen (ml)	Grupo II	2.28 $\pm$ 1.0	0.262
	Grupo I	3.0 $\pm$ 1.3	
Aglutinación (%)	Grupo II	13.9 $\pm$ 20.9	0.262
	Grupo I	9.1 $\pm$ 19.6	
Cuenta ( $\times 10^6$ /ml)	Grupo II	52.4 $\pm$ 48.7	< 0.001*
	Grupo I	11.9 $\pm$ 17.5	
Movilidad (%)	Grupo II	54.9 $\pm$ 12.8	0.001*
	Grupo I	35.6 $\pm$ 14.1	
Morfología (%)	Grupo II	43.8 $\pm$ 7.5	< 0.001*
	Grupo I	27.6 $\pm$ 8.4	
Viabilidad (%)	Grupo II	89.7 $\pm$ 4.8	0.633
	Grupo I	90.6 $\pm$ 4.9	
Bacterias (p/c)	Grupo II	3.2 $\pm$ 1.9	0.950
	Grupo I	3.0 $\pm$ 1.0	

\* estadísticamente diferentes por la U de Mann-Whitney

### 7.3.1.3. LICUEFACCION

Al revisar la licuefacción de las muestras del grupo I en la segunda etapa del estudio, se encontró que 11 sujetos la presentaron antes de la primera hora de la obtención de la muestra y cuatro la presentaron después de los 90 minutos. En el grupo II y en la misma segunda etapa, 12 sujetos presentaron licuefacción de las muestras antes de los 60 minutos, y tres la presentaron después de los 90 minutos. Al comparar la licuefacción de ambos grupos en la segunda etapa del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 11).

Tabla 11 Viscosidad y licuefacción del semen de ambos grupos de atletas en la etapa II del estudio.

VARIABLES	sin EA n=15	Con EA n=15	RM	IC 95%	P
Viscosidad	normal	8	10	0.5	0.10-3.13
	anormal	7	5		
Licuefacción	completa	11	12	0.69	0.08-5.18
	incompleta	4	3		

EA: esteroides anabólicos, RM: Razón de momios, IC: intervalos de confianza.

## 7.3.2. CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS

### 7.3.2.1. AGLUTINACIÓN

Al revisar las muestras de eyaculados para evaluar las asociaciones entre los espermatozoides (de tipo cabeza-cabeza, flagelo-cabeza, flagelo-flagelo, o en asociación mixta), en el grupo control en la fase inicial del estudio, se encontró aglutinación espermática entre el 10 y el 80%, en 10

sujetos (66%). La aglutinación de los espermatozoides después del período de 8 semanas de ejercicio (etapa II) se presentó en 9 sujetos (60%), con variaciones del 10 al 50%. La aglutinación entre los espermatozoides fue predominantemente en asociación mixta en ambas fases. Al comparar la aglutinación en este grupo, en la fase inicial y después de las ocho semanas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 8). En el grupo que consumió EA (grupo I) la aglutinación entre los espermatozoides de las muestras, antes de la ingesta de los EA, se observó en tres sujetos (20%), con variaciones del 10 al 25% y en las muestras posteriores a la ingesta de EA se observó en cinco (33.3%), con variación entre el 5 y el 80%. Al comparar la aglutinación en este grupo, en la fase inicial y después de las ocho semanas de ejercicio y del consumo de EA, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 9), tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar los resultados de aglutinación espermática de los dos grupos en la etapa final del estudio (tabla 10).

### 7.3.2.3. CUENTA ESPERMÁTICA

Las cuentas espermáticas observadas en los eyaculados de los fisicoculturistas sin EA, en el período inicial, se encontraron dentro de los límites normales, con cuentas espermáticas superiores a  $20 \times 10^6$  espermatozoides por ml. La cuenta mínima fue de 25 y la máxima de  $286 \times 10^6$  espermatozoides por ml, con un promedio de  $70.6 \pm 68.3 \times 10^6$  espermatozoides por ml y una mediana de  $84 \times 10^6$  espermatozoides por ml. Después de las 8 semanas de ejercicio, un sujeto (6.6%) presentó una cuenta de  $5 \times 10^6$  espermatozoides por ml y 14 presentaron cuentas espermáticas dentro de los límites normales, el promedio del grupo fue de  $52.4 \pm 48.7 \times 10^6$  espermatozoides por ml, con una mediana de  $62 \times 10^6$  espermatozoides por ml; la cuenta mínima fue de 5 y la máxima de  $182 \times 10^6$  espermatozoides por ml. Al realizar la comparación de las cuentas espermáticas antes y después en este grupo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 8). En el grupo de fisicoculturistas que consumieron EA; las cuentas espermáticas de los 15 sujetos (100%) previas al ejercicio y consumo de los EA, fueron superiores a los  $20 \times 10^6$  espermatozoides por ml, con una cuenta mínima de 30 y una cuenta máxima de  $140 \times 10^6$  espermatozoides por ml, con un promedio de  $61.8 \pm 33.8 \times 10^6$  espermatozoides por ml, con una mediana de  $56 \times 10^6$  espermatozoides por ml. Posterior a la ingesta de esteroides, 10 sujetos (66.6%) presentaron cuentas menores de  $20 \times 10^6$



espermatozoides por ml, con una cuenta mínima de 2 y una cuenta máxima de  $64 \times 10^6$  espermatozoides por ml, con un promedio de  $11.9 \pm 17.5 \times 10^6$  espermatozoides por ml y una mediana de  $10 \times 10^6$  espermatozoides por ml. Al comparar las cuentas espermáticas de este grupo, antes y después de la ingesta de esteroides y del ejercicio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (tabla 9). Cuando se compararon las cuentas espermáticas de ambos grupos en la etapa II del estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (tabla 12) (RM 38.5,  $p < 0.001$ ) (tabla 13).

Tabla 12 Resultados del análisis del semen del grupo I de fisicosulturistas antes y después del consumo de anabólicos.

Variable		Etapa I (n)	Etapa II (n)	RM	IC 95%	P
Cuenta	Normal	15	4	--	--	< 0.001*
	Anormal	0	11			
Movilidad	Normal	15	4	--	--	< 0.001*
	Anormal	0	11			
Morfología	Normal	15	7	7.43	1.0-84-4	0.001*
	Anormal	0	8			

\* estadísticamente diferentes (Chi cuadrada)

RM: razón de momios, IC: intervalos de confianza.

Tabla 13 Resultados del análisis del semen de ambos grupos de fisicosulturistas después del consumo de anabólicos y de la práctica del ejercicio (etapa II).

Variable		Grupo I (n)	Grupo II (n)	RM	IC 95%	P
Cuenta	Normal	14	4	38.5	3.2-1770	< 0.001*
	Anormal	1	11			
Movilidad	Normal	13	4	17.8	2.1-205	0.001*
	Anormal	2	11			
Morfología	Normal	15	7	--	--	0.001*
	Anormal	0	8			

\* estadísticamente diferentes (Chi cuadrada)

RM: razón de momios, IC: intervalos de confianza.

#### 7.3.2.4. MOVILIDAD ESPERMÁTICA

La movilidad grado III más la movilidad grado II de los espermatozoides de las muestras tomadas antes del inicio del ejercicio en el grupo de fisicosulturistas que no consumieron EA se encontró normal en los 15 sujetos, con un promedio de  $61.6 \pm 13.6\%$ . En las muestras observadas después de las 8 semanas de ejercicio, la movilidad se encontró normal en 13 sujetos (86.6%) con un promedio de  $54.9 \pm 12.8\%$ . Al comparar la movilidad del grupo en ambas etapas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 8). En el grupo que ingirió EA, las muestras observadas inicialmente se encontraron con movilidad normal en los 15 sujetos, con un promedio de  $57.9 \pm 9.9\%$ , mientras que en las muestras observadas en la segunda etapa del estudio, se encontraron 4 sujetos (26.6%) con movilidad normal y 11 (73.4 %) con movilidad

anormal, por abajo del 25% con un promedio de  $35.6 \pm 14.1\%$ . Al comparar el porcentaje de movilidad espermática de los sujetos de este grupo en ambas etapas del estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (tabla 9) y cuando se comparó la movilidad espermática de ambos grupos después del periodo de ejercicio y del consumo de EA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.001$ ) (tabla 10) (RM 17.88,  $p < 0.001$ ) (tabla 13).

### 7.3.2.5. MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA

La morfología espermática de las muestras de semen del grupo que no consumió EA en la etapa I, se encontró normal en porcentajes iguales o superiores al 30% en los 15 atletas, el valor mínimo observado fue de 30 y el valor máximo fue de 60%, con un promedio  $44.9 \pm 8.6\%$ . Después del periodo de ejercicio intenso, el valor mínimo observado fue de 31 y el valor máximo fue de 57%, el promedio fue de  $43.8 \pm 7.5\%$ . Al comparar los porcentajes de este grupo antes y después de las 8 semanas de ejercicio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 8). En el grupo que consumió EA se encontró que antes de iniciar su consumo y el programa de ejercicio intenso, los 15 sujetos presentaron porcentajes de morfología dentro de los límites normales. El valor mínimo observado fue de 30% y el valor máximo fue de 60%, en promedio de  $38.6 \pm 7.2\%$ . Después del esquema de EA y de ejercicio, sólo 7 sujetos (46.6%) del grupo, presentaron valores normales, el valor mínimo observado fue de 14 % y el máximo fue de 45%, en promedio  $27.6 \pm 8.4\%$ . Al comparar los porcentajes de espermatozoides morfológicamente normales, antes y después del consumo de EA y del programa de ejercicio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) (tabla 9) (RM de 7.43,  $p = 0.02$ ) (tabla 12). Cuando se compararon ambos grupos al finalizar las ocho semanas, en las diferentes condiciones, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (tabla 10 y tabla 13).

Los diagnósticos encontrados al analizar en conjunto, las características del semen de ambos grupos en la etapa II del estudio se observan en la tabla 14.

Tabla 14 Hallazgos diagnósticos del semen de los dos grupos de fisicoculturistas en la etapa II del estudio.

DIAGNOSTICOS	sin EA n=15	Con EA n=15	RM	IC 95%	P
Normozoospermia	12	2	26	2.9-311.1	< 0.001*
Oligozoospermia	1	11	38.5	3.2-1770	<0.001*
Astenozoospermia	2	11	17.8	2.1-205.8	0.001*
Teratozoospermia	0	8	--	--	<0.005*

EA: esteroides anabólicos, RM: Razón de momios, IC: intervalos de confianza.

\*estadísticamente diferentes por la U de Mann-Whitney

## 7.4. PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO

### 7.4.1. BILIRRUBINAS

Las concentraciones de bilirrubina total en el grupo que no consumió EA, antes de la práctica del ejercicio programado, se encontraron en los 15 sujetos dentro de límites normales, con un valor mínimo de 0.34 mg/dl, y valor máximo de 0.98 mg/dl, con un promedio de  $0.68 \pm 0.22$  mg/dl; las concentraciones de bilirrubina indirecta también se encontraron dentro de límites normales en los 15 sujetos, con una concentración mínima de 0.20 mg/dl, y una máxima de 0.77, con un promedio de  $0.43 \pm 0.16$  mg/dl. Las concentraciones de bilirrubina directa se encontraron en límites normales en diez sujetos, y cinco presentaron valores ligeramente mayores a los límites normales, el valor mínimo observado fue de 0.05 mg/dl, y el máximo de 0.55 mg/dl, con un promedio de  $0.25 \pm 0.13$  mg/dl. Al analizar las muestras de este grupo después de la práctica del

ejercicio, se encontraron en los 15 sujetos concentraciones de bilirrubina total dentro de los límites normales, con una concentración mínima de 0.35 mg/dl, una máxima de 1.18 mg/dl y con un promedio de  $0.68 \pm 0.25$  mg/dl; las concentraciones de bilirrubina indirecta se encontraron dentro de los límites normales en 14 sujetos, y uno presentó una concentración superior a los límites normales, el valor mínimo observado fue de 0.25 mg/dl, el máximo de 1.08 mg/dl, con un promedio de  $0.46 \pm 0.21$  mg/dl. Las concentraciones de bilirrubina directa se encontraron en diez sujetos dentro de límites normales, cinco presentaron concentraciones ligeramente superiores a las normales, la concentración mínima observada fue de 0.08 mg/dl, y la máxima de 0.62 mg/dl, con un promedio de  $0.23 \pm 0.14$  mg/dl. Al comparar todas las concentraciones de bilirrubinas en ambas muestras de este grupo de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 15).

En las muestras obtenidas del grupo que consumió EA, antes de la práctica del ejercicio programado y del consumo de los esteroides, se encontró que los 15 sujetos presentaron concentraciones de bilirrubina total dentro de los límites normales, con una mínima de 0.36 mg/dl, una máxima de 0.88 mg/dl y con un promedio de  $0.64 \pm 0.15$  mg/dl. Las concentraciones de bilirrubina indirecta se encontraron dentro de los límites normales en los 15 sujetos con una mínima de 0.11 mg/dl, una máxima de 0.56 mg/dl y un promedio de  $0.37 \pm 0.17$  mg/dl. Las concentraciones de bilirrubina directa se encontraron en los límites normales en siete sujetos, y en ocho, se encontraron concentraciones discretamente superiores a las normales, la concentración mínima observada fue de 0.11 mg/dl, la máxima de 0.70 mg/dl y el promedio de  $0.28 \pm 0.14$  mg/dl. En las muestras obtenidas después de la práctica del ejercicio y del consumo de esteroides, se encontraron en los 15 sujetos, concentraciones de bilirrubina total dentro de los límites normales, con una concentración mínima de 0.43 mg/dl, una máxima de 0.76 mg/dl y un promedio de  $0.60 \pm 0.11$  mg/dl. Las concentraciones de bilirrubina indirecta, se encontraron dentro de los límites normales en los 15 sujetos, con una concentración mínima de 0.15 mg/ml, una máxima de 0.60 mg/ml y un promedio de  $0.32 \pm 0.14$  mg/ml. Las concentraciones de bilirrubina indirecta se encontraron en ocho sujetos dentro de los límites normales, siete presentaron concentraciones discretamente mayores a los límites normales, la concentración mínima observada fue de 0.11 mg/ml, la máxima de 0.57 mg/ml y el promedio de  $0.27 \pm 0.13$  mg/ml. Al comparar las concentraciones de las bilirrubinas en este grupo, antes y después de la práctica del ejercicio y del consumo de esteroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los

resultados de ambos grupos, después de la práctica del ejercicio y del consumo de los esteroides (tabla 15).

Tabla 15 Pruebas de función hepática de ambos grupos de fisiculturistas después de la práctica del ejercicio y/o del consumo de esteroides (etapa II).

Variable		Media $\pm$ DE	<i>P</i>
Bilirrubina total mg/dl	Sin EA	0.68 $\pm$ 0.25	0.350
	Con EAI	0.60 $\pm$ 0.11	
Bilirrubina indirecta mg/dl	Sin EA	0.46 $\pm$ 0.21	0.044
	Con EAI	0.32 $\pm$ 0.14	
Bilirrubina directa mg/dl	Sin EA	0.23 $\pm$ 0.14	0.290
	Con EAI	0.27 $\pm$ 0.13	
Transaminasa glutámico-Oxaloacética mU/ml	Sin EA	34.07 $\pm$ 6.9	0.755
	Con EAI	32.9 $\pm$ 5.9	
Transaminasa glutámico-Pirúvica mU/ml	Sin EA	36.8 $\pm$ 5.9	0.171
	Con EAI	40.4 $\pm$ 6.1	
Deshidrogenasa láctica U/L	Sin EA	398.3 $\pm$ 240	0.089
	Con EAI	392.6 $\pm$ 93	

EA esteroides anabólicos.

#### 7.4.2. TRANSAMINASA GLUTAMICO-OXALOACETICA (TGO)

En el grupo de fisicoculturistas que no consumieron EA, antes de la práctica de ejercicio, las concentraciones séricas de TGO, en 13 sujetos se encontraron dentro de los límites normales, uno presentó una concentración de 41 mU/ml y otro con 44 mU/ml, el valor mínimo observado fue de 22 mU/ml, el máximo de 44 mU/ml y el promedio de  $28.9 \pm 6.6$  mU/ml. Después de la práctica del ejercicio, 14 sujetos presentaron concentraciones de TGO dentro de los límites normales, y uno presentó una concentración de 49 mU/ml, la concentración mínima fue de 25 mU/ml, la máxima de 49 mU/ml, el promedio de  $34.1 \pm 6.9$  mU/ml. Al comparar ambas concentraciones de este grupo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al revisar las muestras del grupo que consumió EA, antes de la práctica del ejercicio programado y del consumo de los mismos, se encontraron 11 sujetos con concentraciones dentro de los límites normales, y cuatro con concentraciones discretamente superiores al normal; la concentración mínima observada fue de 12 mU/ml, la máxima de 45 mU/ml, y el promedio de  $29.6 \pm 10.1$  mU/ml. En las muestras observadas después de la práctica del ejercicio y del consumo de AE, se encontraron 13 sujetos con concentraciones dentro de los límites normales y dos con concentraciones de 42 mU/ml y 43 mU/ml respectivamente; la concentración mínima observada fue de 25 mU/ml, la máxima de 43 mU/ml y el promedio de  $32.9 \pm 5.9$  mU/ml. Al comparar los resultados de este grupo, antes y después de la práctica del ejercicio y del consumo de esteroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al comparar los resultados de ambos grupos después de la práctica del ejercicio y del consumo de esteroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 15).

#### 7.4.3 TRANSAMINASA GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)

Las determinaciones séricas de TGP de los fisicoculturistas que no consumieron EA, antes de la práctica del ejercicio programado, se encontraron en 13 sujetos con concentraciones dentro de los límites normales, y dos con concentraciones de 57 mU/ml y de 63 mU/ml, respectivamente. La concentración mínima observada fue de 27 mU/ml y la máxima de 63 mU/ml, con un promedio de  $39.9 \pm 9.4$  mU/ml. Posterior a la práctica del ejercicio, en las muestras obtenidas se encontraron a los 15 sujetos con concentraciones de TGP dentro de los límites normales, con una

concentración mínima de 24 mU/ml, una máxima de 45 mU/ml y un promedio de  $36.8 \pm 5.9$  mU/ml. Al comparar ambas concentraciones de este grupo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo que consumió EA, antes de la práctica del ejercicio y del consumo de los anabólicos, se encontraron 13 sujetos con concentraciones de TGP dentro de los límites normales, y a dos con concentraciones superiores a los límites normales, la concentración mínima observada fue de 12 mU/ml, la máxima de 63 mU/ml y el promedio de  $35 \pm 16.8$  mU/ml. Después de la práctica del ejercicio programado y del consumo de los esteroides, los 15 sujetos presentaron concentraciones dentro de los límites normales, la concentración mínima observada fue de 29 mU/ml, la máxima de 49 mU/ml y el promedio de  $40.4 \pm 6.1$  mU/ml. Al comparar las concentraciones de ambas muestras de este grupo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al comparar las concentraciones de TGP en las muestras obtenidas de ambos grupos después de la práctica del ejercicio programado y del consumo de esteroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 15).

#### 7.4.4 DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)

En las muestras obtenidas del grupo control antes del período de ejercicio programado, se encontraron a nueve sujetos con concentraciones de DHL dentro de los límites normales, y a seis con valores inferiores a los normales, la concentración mínima observada fue de 236 U/l, la máxima de 424 U/l y el promedio de  $329 \pm 66.2$  U/l. Después de la práctica del ejercicio programado, se encontraron 11 sujetos con concentraciones dentro de los límites normales, tres con concentraciones inferiores a las normales, y uno con una concentración superior a los límites normales, el promedio fue de  $398.3 \pm 240$  U/l, con una concentración mínima de 240 U/l y una máxima de 1151 U/l. Al comparar ambas muestras de este grupo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En las muestras del grupo que consumió EA, obtenidas antes de la práctica del ejercicio y del consumo de los esteroides, se encontraron 10 sujetos con concentraciones normales, y a cinco con concentraciones inferiores a los límites normales, la concentración mínima observada fue de 194 U/l, la máxima de 485 U/ml y un promedio de 354.2 U/l. Después de la práctica del ejercicio y del consumo de anabólicos, se encontraron a 13 sujetos con concentraciones normales, y dos con concentraciones inferiores a los límites normales, la concentración mínima fue de 128 U/l, la máxima de 517 U/l y el promedio de  $392.6 \pm 93$  U/l. Al comparar las concentraciones de este grupo antes y después del consumo de esteroides no se



encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al comparar las concentraciones de DHL en las muestras obtenidas después del período de ejercicio y consumo de anabólicos, en ambos grupos de fisicoculturistas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 15).

## 8. DISCUSIÓN

El uso de esteroides androgénicos anabólicos se ha extendido en los últimos años en forma alarmante de tal manera que algunos investigadores norteamericanos lo consideran de proporciones epidémicas y como un problema de salud pública (DuRant 1993). Estas sustancias no sólo las utilizan deportistas que participan en competencias de alto nivel, sino que su uso se ha extendido a deportistas que no tienen interés en competir. Actualmente en el área que más se utilizan es entre los fisiculturistas, los cuales hacen ejercicio con la finalidad de aumentar su masa muscular y modelar su cuerpo; en estos varones, el consumo de esteroides androgénicos anabólicos es alarmante debido a que los esquemas de consumo de estas sustancias es elaborado por ellos mismos o lo que es más común, son inducidos por los entrenadores de los gimnasios; generalmente lo hacen en forma de "ciclos" con dosis y tiempo variables, el más común es utilizar estas sustancias cuatro meses previos a sus competencias internas con la finalidad de aumentar su masa muscular, reducir el tejido graso y demarcar su musculatura.

Los esteroides anabólicos utilizados son diversos, generalmente se usan combinaciones de ellos y a dosis muy elevadas, inclusive se ha documentado que consumen preparados para uso veterinario como la boldenona (Wilson 1980).

El efecto positivo de estas sustancias sobre el desarrollo muscular y el aumento de fuerza es controversial, debido a que los estudios realizados incluyen a los varones que voluntariamente consumen estas sustancias y por lo tanto se basan en la apreciación que ellos mismos hacen y están convencidos del efecto positivo de estas sustancias, ya que el tiempo que les lleva aumentar y demarcar su masa muscular sólo con ejercicio, es mayor que los efectos obtenidos cuando se administran esteroides anabólicos. Por otro lado, los varones que consumen estas sustancias desconocen los efectos colaterales indeseables y el riesgo de salud que corren al ingerirlos, como son los problemas hepáticos, la ginecomastia y el tema de nuestro interés que son los efectos negativos sobre la función testicular y el compromiso en su reproducción futura.

En algunos estudios se ha comunicado que los atletas que ingieren EA presentan una disminución en la concentración sérica de FSH y LH después de varias semanas de consumirlos (3-9 semanas) (Clericó 1981, Holma 1977, Wallace 1993). El comportamiento de la FSH después de la ingesta de EA no es predecible, los estudios publicados hasta hoy son contradictorios, aunque la

mayoría considera que la disminución de las gonadotropinas puede ser el resultado de la actividad de los EA sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, con lo cual se provoca una disminución en la secreción de GnRH por el hipotálamo y ésto probablemente disminuye la estimulación de las células gonadotropas en la hipófisis, lo que puede ocasionar una disminución en la secreción de FSH y LH al torrente circulatorio (Aakvaag 1977, Strauss 1982, Mancinde 1997 ). La mayoría de los estudios realizados para saber si los EA alteran los niveles séricos de gonadotropinas presentan varias deficiencias, entre las más importantes se puede mencionar, que cada atleta diseña su propio esquema de consumo de EA, por lo que hasta el momento no se conocen las concentraciones necesarias de estos compuestos para estimular un mecanismo de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo (Ulrich 1989). En la población de fisiculturistas estudiada en este trabajo, se encontró que en el grupo de atletas que no consumieron EA, no se modificaron las concentraciones séricas de gonadotropinas después de la práctica del ejercicio, ésto sugiere, que el ejercicio intenso, por sí solo, no modifica las concentraciones séricas de FSH y LH a diferencia de lo comunicado por Mac Connie en un estudio realizado en corredores de maratón, donde encontró una disminución significativa en la secreción de GnRH y una disminución en las concentraciones séricas de gonadotropinas y específicamente de LH en seis corredores que tenían una experiencia de al menos 5 años de practicar esa clase de ejercicio (Mac Connie 1986). Una posible explicación en la diferente respuesta de LH en estas dos poblaciones estudiadas, pudiera ser que en los sujetos del estudio de Mac Connie el entrenamiento físico fue mayor así como el tiempo de practicar el ejercicio y la población del presente estudio no tenía antecedentes de más de 3 años de practicar ejercicio, y la intensidad del entrenamiento también fue menor. Por el contrario, en el grupo problema, se observó una alteración en los niveles séricos de las gonadotropinas con una disminución en las concentraciones de LH cercana al 50% y de FSH cercana al 75 % en promedio con respecto a los valores que se observaron al inicio del estudio. En el estudio de Hervey en donde el objetivo fue investigar efectos de los EA sobre los niveles séricos de gonadotropinas en 49 atletas, se encontró una disminución de los niveles de LH en 14 atletas, mientras que en los otros 35 atletas no se manifestaron cambios hormonales significativos (Hervey 1976), mientras que en el estudio de Wallace donde se administraron 200 mg de enantato de testosterona semanalmente por vía intramuscular a 28 sujetos sanos con fines de anticoncepción, encontró que las concentraciones séricas de FSH y LH disminuyeron significativamente en todos los sujetos después del segundo mes de tratamiento (Wallace 1993). Aún no se han realizado estudios comparativos entre grupos de atletas que consumen diferentes dosis de EA, para determinar las concentraciones séricas necesarias de EA que sean capaces de provocar una disminución de FSH y LH. Actualmente, los resultados obtenidos por las investigaciones realizadas

en esta área, todavía son contradictorios (Wilson 1993, Alen 1987). Hubiera sido ideal tener varios grupos de sujetos dispuestos para participar con diferentes esquemas de EA, sin embargo dado que estas sustancias ocasionan efectos colaterales indeseables, por razones éticas, este tipo de diseño experimental no es factible realizarlo en humanos.

La disminución de los niveles plasmáticos de testosterona es frecuente en los atletas que consumen EA y el mecanismo por el cual se presenta este cambio en su concentración, parece ser una combinación de efectos de los EA sobre diferentes sistemas del organismo (Strauss 1991). En el sistema nervioso central, los EA provocan una disminución sérica de LH por efecto directo sobre el hipotálamo, lo cual disminuye la formación de testosterona por las células de Leydig (Matsumoto 1990). La LH junto con la FSH regulan la esteroidogénesis, el crecimiento testicular y la espermatogénesis, esta última acción probablemente esté mediada por el AMPc. La LH interacciona con las células de Leydig, esto aumenta la síntesis de AMPc y la posterior conversión de colesterol a testosterona (Wilson 1993). En el mecanismo local puede estar involucrada la proteína transportadora de andrógenos o globulina transportadora de hormonas esteroides sexuales (SHBG), donde los EA pueden desplazar a la testosterona de la proteína transportadora, por un mecanismo de competencia, ó puede existir una disminución en la síntesis de esta proteína en el hígado. En el presente estudio, no se encontraron modificaciones en las concentraciones séricas de testosterona después de la práctica de ejercicio intenso en el grupo control, por lo que se considera, que el ejercicio no interfiere con los mecanismos fisiológicos que intervienen en la producción de esta hormona. Sin embargo, en el grupo que ingirió EA, las concentraciones de testosterona disminuyeron cerca del 50 % después del consumo de EA, con respecto a los niveles plasmáticos observados antes del consumo de los mismos y en cinco sujetos, la concentración de testosterona fue menor de 2 ng/ml. Nuestros resultados son similares a los comunicados por otros autores en seis estudios donde se investigaron los efectos de EA sobre la testosterona plasmática en 49 atletas, en ellos se observó que las concentraciones séricas de la hormona disminuyeron en 47 atletas (Stromme 1974, Kilshaw 1975, Hervey 1976, Shephard 1977, Clerico 1981). La administración de fluoximesterona a las dosis de 10, 20 y 30 mg por día, durante 12 semanas producen una disminución significativa de los niveles plasmáticos de testosterona (Jones 1975), en estos sujetos el consumo de los esteroides anabólicos fue variable en cuanto a dosis y tiempo de administración. En el estudio de Ulrich practicado a fisicoculturistas que también consumieron esteroides anabólicos con dosis y tiempo diferentes se comunica una disminución discreta en la concentración de T sérica, pero sin una diferencia estadística significativa (T inicial de  $7.2 \pm 1.7$  ng/ml con disminución a  $4.6 \pm 1.4$  ng/ml) (Ulrich 1989). La disminución de testosterona que se

observó en los resultados el presente trabajo, probablemente fue ocasionada por la falta de estimulación de LH en las células de Leydig, por encontrarse en niveles séricos bajos. Por otro lado estos resultados difieren de aquellos comunicados en los estudios en los cuales se aplicaron ésteres de testosterona con fines anticonceptivos, en los cuales se observaron incrementos importantes en las concentraciones de testosterona después de su administración exógena (Matsumoto 1990, Wallace 1993, Anderson 1996). La principal diferencia de estos estudios con el presente estudio, es que en los tres se utilizó enantato de testosterona y las dosis fueron muy bajas, entre 25 y 200 mg por semana, comparadas con las dosis que se utilizaron en el presente trabajo y en general con las dosis utilizadas por los fisiculturistas que son muy elevadas. No se realizaron determinaciones de SHBG, lo cual hubiera sido de mucha utilidad para poder buscar una correlación entre la concentración de esta proteína y la concentración sérica de testosterona, para corroborar o descartar lo que sugieren algunos otros estudios, donde se postula que sí existe una correlación estadísticamente significativa entre ambas (Haupt 1984).

Las concentraciones séricas de  $E_2$  no sufrieron modificaciones importantes en el grupo de atletas que no consumieron esteroides en ambas etapas del estudio. Sin embargo en el grupo de atletas que sí los consumieron, nueve atletas presentaron modificaciones en su concentración, presentando valores por fuera de los límites normales de  $E_2$ , cuatro de ellos presentaron concentraciones menores y en cinco sujetos se observaron concentraciones elevadas, los cuales también presentaron una disminución importante de LH y FSH, y no presentaron una relación directa con las concentraciones de testosterona ya que solo uno de ellos presentó una concentración de 1.7 ng/ml y los otros cuatro presentaron concentraciones normales de T. Al aplicar la prueba de la U de Mann-Whitney no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero es importante mencionar que en el 60 % de los sujetos se observaron alteraciones en las concentraciones, con una diferencia significativa al aplicar otra prueba estadística como la Chi cuadrada. El aumento en las concentraciones de  $E_2$  después de la ingesta de EA ha sido comunicado con anterioridad pero en la mayoría de los estudios revisados no se reportan las concentraciones de  $E_2$  encontradas en dichos estudios que avalen estos resultados (Wilson 1980, Haupt 1984, Ulrich 1989, Wallace 1993). Este aumento parece ser provocado por la aromatización de la testosterona; esta reacción de conversión se lleva a cabo por la enzima aromatasa (Wilson 1993). Muchos tejidos endócrinos, así como algunos otros tejidos como el adiposo y el muscular, tienen la aromatasa dependiente del citocromo P-450, necesaria para la conversión de los andrógenos en estrógenos (Strauss 1991). Aunque la conversión de muchos análogos de andrógenos a estrógenos aún no se estudia, se puede presumir que la aromatización

es una característica común de los esteroides de 19 carbonos con configuración  $\Delta^3$ , 3 ceto (Wilson 1980). Este aumento en la concentración de  $E_2$  puede causar efectos feminizantes en los atletas como la ginecomastia, la cual es impredecible y probablemente ocurre con la administración de grandes dosis y por tiempos prolongados de EA, lo cual no ocurrió con el grupo problema del presente trabajo, ya que ninguno de los fisicoculturistas la presentó durante el período de estudio.

La dehidroepiandrosterona es un andrógeno que se produce principalmente en la zona reticular de la corteza suprarrenal y se considera un precursor de la testosterona secretada por la glándula suprarrenal y su producción no depende de la cantidad de andrógenos circulantes en sangre, sino de la estimulación directa de ACTH que se produce en la hipófisis, por esta razón se piensa que las concentraciones séricas observadas en el presente estudio, en los dos grupos de fisicoculturistas no se encontraron modificaciones después de la práctica del ejercicio en el grupo control y después del consumo de los EA en el grupo problema. Se incluyó la determinación de este andrógeno, para observar si la administración de andrógenos sintéticos puede modificar las concentraciones séricas de un precursor de la testosterona sintetizado por otra vía diferente a la testicular, lo cual no ocurrió, por lo que se puede suponer que estos esteroides sintéticos afectan solamente al eje hipotálamo- hipófisis- gónada.

En cuanto a las repercusiones de las alteraciones hormonales descritas antes, sobre las características del semen de los sujetos se observaron ciertas modificaciones que sugieren alteraciones en el proceso de la espermatogénesis en aquellos sujetos que consumieron los EA, mientras que en el grupo control las modificaciones fueron mínimas. El volumen, la viscosidad y la licuefacción de los eyaculados de ambos grupos no presentaron variaciones después de la práctica del ejercicio y del consumo de esteroides. Ulrich investigó las características de los eyaculados en atletas que consumieron EA sin embargo el tampoco encontró modificaciones en el volumen (Ulrich 1989).

La aglutinación se clasificó como asociación espermática de tipo cabeza-cabeza, cabeza-flagelo, flagelo-flagelo y mixta, en el semen de todos los fisicoculturistas, de ambos grupos, se presentó asociación de tipo mixto, sin embargo la aglutinación de los espermatozoides se encontró dentro de la normalidad en ambos grupos en las dos etapas del estudio.

Las cuentas espermáticas de los sujetos del grupo control, antes de la práctica del ejercicio se encontraron dentro de límites normales, y después del estudio sólo se encontró un sujeto con una

cuenta menor a los  $20 \times 10^6$  de espermatozoides por ml, los demás no presentaron modificaciones. En el grupo I, las cuentas espermáticas se encontraron en límites normales antes del consumo de EA, las cuales se modificaron después del consumo de los mismos; en el 66 % de los varones se presentaron cuentas por debajo de  $20 \times 10^6$  de espermatozoides por ml, esta disminución en la densidad espermática se ha comunicado en casi todos los estudios en los cuales se administraron dosis diferentes de ésteres de testosterona con fines de anticoncepción (Matsumoto 1990, Wallace 1993, Anderson 1996). En dos estudios revisados por Haupt, en los que se investigaron los efectos de los EA sobre la cuenta espermática en atletas, solamente un estudio en el cual 15 atletas recibieron 15 mg diarios de metandienona durante dos meses, mostró cambios en dicha cuenta espermática (Haupt 1984). En este estudio la cuenta espermática disminuyó en un 73% en los 15 atletas estudiados y tres de los sujetos, llegaron a la azoospermia; tres meses después de terminar el consumo de los EA, la cuenta espermática se recuperó completamente (Holma 1977). En el estudio de Johnson para investigar la cuenta espermática no se encontraron cambios en los atletas que consumieron 10 mg de matandrostenolona diariamente durante tres semanas (Johnson 1972). La diferencia en la dosis de EA y la duración del tratamiento puede explicar porqué en el primer estudio se encontraron cambios en la espermatogénesis. En el estudio de Ulrich realizado con 41 fisicoculturistas que consumieron diferentes dosis de EA y por tiempos diferentes se observó que cerca del 65 % de los sujetos presentaron disminución en la cuenta, y 8 sujetos llegaron a presentar azoospermia, estas alteraciones persistieron tres o cuatro meses después de dejar de consumir EA (Ulrich 1989). En el presente trabajo estudio no se presentó azoospermia en ninguno de los sujetos que se estudiaron.

La movilidad espermática se calculó al sumar la movilidad tipo III más la movilidad tipo II y se consideró como normal a los valores por arriba del 45 % de dicha suma. En los atletas del grupo II (control) la movilidad fue normal en los 15 sujetos, después de las ocho semanas de ejercicio la movilidad espermática de este grupo no se modificó. En el grupo I (problema) antes del consumo de EA se encontró que los 15 sujetos presentaron movilidad normal, mientras que en las muestras que se observaron en la segunda etapa del estudio sólo cuatro sujetos (26.6%) presentaron movilidad normal y 11 atletas (73.4%) con una movilidad por debajo del 25%. La disminución en la movilidad ya se comunicó con anterioridad en otros estudios, en los que después de dos meses de tratamiento con EA, los grupos de atletas que los consumieron presentaron disminuciones de cerca del 30 % en la movilidad espermática (Holma 1977, Haupt 1984). La maduración espermática que se lleva a cabo en el epidídimo, comprende la adquisición de los factores necesarios para una adecuada movilidad espermática, esta maduración requiere en parte, de la

testosterona que se sintetiza en las células de Leydig y que se transporta por la ABP hacia esta zona. La disminución en la movilidad que se observó en el presente trabajo puede ser ocasionada por la disminución de la síntesis de testosterona por las células de Leydig como consecuencia de una falta de estimulación por parte de la LH, la cual se encontró en concentraciones séricas bajas en estos sujetos, como ya se comentó con anterioridad.

La morfología espermática no se modificó en el grupo de atletas que solamente realizó el ejercicio. Al revisar la morfología espermática de las muestras obtenidas en el grupo I antes del consumo de esteroides, se encontró que todos los sujetos presentaron más del 30 % de espermatozoides con morfología normal, después del consumo de los esteroides, ocho atletas (53 %) presentaron menos del 30 % de espermatozoides morfológicamente normales. Las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron la presencia de espermatozoides amorfos, alteraciones de la cabeza espermática y defectos de pieza media. En el estudio de Holma también se observaron alteraciones morfológicas después del consumo de esteroides; el porcentaje de espermatozoides con morfología normal también disminuyó del 73 al 42 %; y el porcentaje de espermatozoides con cabeza amorfa tuvo un incremento del 100 %. En este mismo estudio, el autor también utilizó un "índice de fertilidad" descrito originalmente por Eliasson para evaluar las muestras de cada atleta, solamente en un sujeto el índice permaneció normal durante el período de tratamiento, cuatro tenían índices dudosos, tres tenían índices patológicos y siete tenían índices severamente patológicos al final del tratamiento (Eliasson 1971, Holma 1977).

El mecanismo por el cual se presentan estas alteraciones puede ser causado por la disminución en la concentración sérica de FSH y LH observada en el grupo problema. Es importante recordar que la FSH estimula el sistema de la adenililciclase en las células de Sertoli asociada a la producción e incremento de los niveles de AMPc, estimulación de la cinasa de proteínas y la subsecuente fosforilación de una o más especies de proteínas y la estimulación de la transcripción con la subsecuente síntesis de proteínas (Perez Palacios 95). La FSH estimula la producción de la proteína transportadora de andrógenos (ABP), en el epitelio seminífero. La proteína ABP testicular tiene una gran afinidad por la testosterona y la  $5\alpha$ -dihidrotestosterona. La ABP actúa como un transportador de la testosterona a los tubos seminíferos y hacia el epidídimo. La testosterona transportada estimula el desarrollo de las células germinales y su maduración, para llevar a cabo todos los procesos de la espermatogénesis. La acción de la LH en las células de Leydig, es similar a la FSH con la subsecuente fosforilación de las proteínas que regulan las etapas iniciales de la esteroidogénesis (Veldhuis 1991) Si se toma en cuenta la función de ambas hormonas, FSH



y LH en el testículo, es de esperarse que la disminución en las concentraciones séricas observadas en el presente estudio, provoquen una disminución en el proceso de la espermatogénesis y la esteroidogénesis en estos sujetos.

En este estudio también se realizaron pruebas de función hepática debido a que se han observado anomalías de las mismas en fisiculturistas que han ingerido esteroides, al parecer no existe relación de estas alteraciones con el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. A pesar de que estas pruebas no fueron el objetivo principal del presente trabajo, se considera de importancia clínica para la salud de los propios fisiculturistas, revisar las posibles modificaciones en dichas pruebas de función hepática en los sujetos que consumieron los anabólicos en este estudio.

El cipionato de testosterona, el enantato de testosterona y algunos de los otros EA no se han asociado con desórdenes hepáticos, pero todos los preparados orales de esteroides causan alteración de la función hepática (Lamb 1984). Todos los andrógenos  $17\alpha$  alquilados estudiados, producen por lo regular, retención de bromosulfaleína y frecuentemente elevan los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasa glutámico-oxaloacética y transaminasa glutámico-pirúvica. El efecto predominante parece ser en el sitio de transporte de los metabolitos del hepatocito hacia el bilis. Los cambios en el hígado que inducen los andrógenos  $17\alpha$  alquilados son el incremento de una variedad de proteínas plasmáticas y una disminución en la conjugación de esteroides (Wilson 1980). En el presente grupo de estudio, los atletas no consumieron andrógenos  $17\alpha$  alquilados, solamente se aplicaron esteroides por vía intramuscular, por lo que al realizar las pruebas de función hepática de este grupo en la segunda etapa del estudio, no se encontraron modificaciones importantes en las concentraciones séricas de los marcadores de función hepática estudiados. La mayoría de los estudios revisados (Lamb 1975, Haupt 1984, Strauss 1991) mencionan que el consumo prolongado de EA en general, altera las pruebas de función hepática y pueden dar origen a la formación de tumores como los hepatomas y la peliosis hepática. Solamente Haupt en su revisión comunica un caso de peliosis y un caso de hepatoma asociados con el uso de enantato de testosterona inyectable (Haupt 1984). En el presente estudio se determinaron las PFH a las 8 semanas de consumir los EA, por lo que se puede suponer que no se presentan alteraciones en dichas pruebas, en este lapso de tiempo con ésteres de testosterona, pero no puede asegurarse que las alteraciones comunicadas por otros autores no se presentan con la administración prolongada de estas sustancias.

Resulta muy difícil hacer comparaciones de los resultados que se obtienen de las publicaciones

científicas, debido a que por lo delicado del tema no existen estudios controlados, ya sea utilizando placebos, estudios doble ciego, estudios de casos y controles, o bien comparando los resultados del uso de estroides en atletas antes y después del consumo de los mismos, además los esteroides utilizados son muy diversos y generalmente no usan uno solo, por lo regular utilizan varios ya sea en forma simultánea o de manera alterna. En este trabajo se compararon dos grupos de sujetos fisiculturistas los cuales realizaron la misma rutina de ejercicio, un grupo sólo realizó ejercicio y el otro en forma voluntaria se administró esteroides anabólicos. Debido a que los 15 sujetos usaron el mismo esquema de administración de estas drogas diseñado en forma empírica por los entrenadores de los gimnasios participantes en el estudio, se puede concluir que el uso de estas sustancias altera la función reproductiva de estos sujetos, basado en los hallazgos aquí reportados como son las alteraciones en el perfil hormonal y las alteraciones en las características del semen, estos resultados son una señal de alerta, ya que la realidad del uso de estroides anabólicos por varones que practican ejercicio para modelar su musculatura, es el uso de esquemas personales en ocasiones diseñados por el mismo sujeto, inducido por otro compañero, por revistas del campo o por los entrenadores de los gimnasios, estos se administran los esteroides en forma de "ciclos" que por lo general duran cuatro meses de administración y cuatro meses de "descanso", la combinación de medicamentos y las dosis de los mismos son muy elevadas. Por otro lado los varones que se someten a este tipo de entrenamiento físico más el abuso de esteroides, no están conscientes del peligro que esto representa para su salud en general y mucho menos en las alteraciones de la función reproductiva pudiendo llegar a la esterilidad, dependiendo de las dosis y tiempo de consumo de estas sustancias.

## CONCLUSIONES

- 1.- En el grupo de varones fisiculturistas que sólo realizan ejercicio físico para aumentar su masa muscular, no se presentaron alteraciones en los parámetros estudiados: calidad del semen, perfil hormonal y pruebas de función hepática.
- 2.- En el grupo de varones fisiculturistas que además del ejercicio físico consumieron EA, presentaron alteraciones en los parámetros relacionados con la función reproductiva. Tanto la calidad del semen como los niveles hormonales se modificaron. Estos cambios pueden ser compatibles con infertilidad, pero se requieren más estudios para analizar el consumo de EA por tiempo más prolongado para determinar si estas alteraciones pueden causar daño irreversible en la espermatogénesis.
- 3.- Con estos datos podemos inferir que el consumo de EA, compromete la fertilidad del individuo que los consume, y por trabajos de la literatura se considera que estas alteraciones son dosis y tiempo dependientes que pueden llegar a ser irreversibles.

## 10. REFERENCIAS

- Aakvaag, A. Stromme SB. The effect of mesterolone administration to normal men on the pituitary-testicular function. *Acta Endocrinol* 1977; 84: 380-386.
- Alen M. Rankila P. Reinila M. Vihko R. Androgenic-anabolic steroid effects on serum thyroid, pituitary and steroid hormones in athletes. *The Am J of Sports Med* 1987; 15: 357-361.
- American College of Sports Medicine: Position statement on the use and abuse of anabolic-androgenic steroids in sports. *Med Sci Sports* 1977; 9: 11-12.
- Baulieu EE, Mauvais-Jarvis F. II. Metabolism of testosterone-4-<sup>14</sup>C and androst-4-ene-3,17-dione-1,2-<sup>3</sup>H. *J Biol Chem* 1964; 239:1083-1089.
- Bernstein G, Siegel M. Male factor in infertility. *Infertility Contraception and Reproductive Endocrinology*. Eds. Meshell DR, Davajan V, Lobo R. Blackwell Scientific publications. Boston USA 1991: 613-615.
- Birch JA, Hydroxiaromatic steroid hormones. 1.10-Nortestosterone. *J Chem Soc* 1950; 367-368.
- Björkhem I. Mechanism and stereochemistry of the enzymatic conversion of a  $\Delta^4$ -3-oxosteroid into a 3-oxo-5 $\alpha$ -steroid. *Eur J Biochem* 1969; 8 : 345-351.
- Brooks CJW, Twley AR, Rocher P, Middledith BS, Anthony GM, Stillwell WG. Characterization of steroidal drug metabolites by combined gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr Sci* 1971;9: 35-43.
- Burger HG. Clinical utility of inhibin measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1391-1396.
- Butenandt A, Hanisch G. Über Testosteron. Umwandlung des Dehydroandrostenos in Androstendiol und Testosteron, ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1935; 37: 89-97.
- Camerino B, Patelli B, Vercellone A. Synthesis and anabolic activity of 4-substituted testosterone analogs. *J Am Chem Soc* 1956; 78: 3540-3541.
- Campbell JA, Babcock JC. The synthesis of some 7 $\alpha$ -und 7 $\beta$ -methyl steroids. *J Am Chem Soc* 1959; 81: 4069-4074.
- Canonica L, Jommi G, Pelizzoni F, Scolastico C. 1,11-Ossidosteroidi. *Nota 1. 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$  Ossidoandrostani.* *Gazz Chim Ital* 1965; 95:138-150.
- Carvalho-Jonas MF. Untersuchungen zur Aufklärung des Stoffwechsels von Metandienon unter besonderer Berücksichtigung der Position C-17 (Dissertation). Cologne: Sports University, 1993.

Clark AF. Steroid  $\Delta^4$ -3-reductase. Their Physiological role and significance. In: Hobkirk R, de. Steroid biochemistry, Vol. 1. Boca Raton, FL: CRC Press 1979:1-27

Clerico A, Ferdeghini M, Palomo C. Effects of anabolic treatment on the serum levels of gonadotropins, testosterone, prolactin, thyroid hormones and myoglobin of male athletes under physical training. *J Nuclear Med Allied Sci* 1981; 25: 79-88.

Clinton RO, Manson AJ, Stonner FW, Neumann HC, Christiansen RG, Clark RL, et al. Steroidal (3,2-c)pyrazoles. II. Androstanes, 19-norandrostanes and their unsaturated analogs. *J Am Chem Soc* 1961; 83: 1478-1491.

Colton FB, Nysted LN, Riegel B, Raymond AL. 17-alkyl-19-nortestosterone. *J Am Chem Soc* 1957; 79:1123-1117.

Cooper DL: Drugs and the athlete. *JAMA* 1972; 221: 1007-1011.

Cook HC: Carbohydrates. En: Bankroft JD, Stevens A (eds) *Theory and practice of histological techniques*. Ed 3, cap 11. Churchill Livingstone, New York, 1990; 177-213.

Counsell RE, Klimistra PD, Colton FB. Anabolic agents. Derivates of 5 $\alpha$ -androst-1-ene. *J Org Chem* 1962; 7: 248-253.

Crist DM, Stackpole PH, Peake GT. Effects of androgenic-anabolic steroids on neuromuscular power and body composition. *J Appl Physiol* 1983; 54: 366-370.

David K, Dingemans E, Freud J, Lacquer E. Über Kristallines männliches Hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder Cholesterin bereitetes Androsteron. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1935; 233: 281-282.

DeBoer D, DeJong EG, Maes RAA, Van Rossum J. The methyl-5 $\alpha$ -dehydrotestosterones mesterolone and drostanolone; gas chromatographic/mass spectrometric characterization of the urinary metabolites. *Steroid Biochem Mool Biol* 1992;42:411-419.

Deboer D, Gainza Bernal ME, VanOoigen RD, Maes RAA. The analysis of trenbolone and the human urinary metabolites of trenbolone acetate by gas Chromatography/mass spectrometry and gas chromatography/tandem mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom* 1991;20:459-466.

DeWinter MS, Sicgmann CM, Szpilfogel SA. 17-Alkylated-3-de-oxo-19-nortestosterones. *Chem Ind* 1959: 905.

Donike M, Geyer H, Gotzman A, Kraft M, Mandel F, Nolteernsting E, et al. Dope analysis. In Bellotti P, Benzi G, Ljungqvist A, eds. *International Athletic Foundation Wolr symposium on doping in Sport*. International Athletic Foundation 1988: 53-70.

DuRant R, Rckert VI, Seymore C, Newman C, Slavens G. Use of multiple drugs among adolescents who use anabolic steroids. *New Eng J Med* 1993; 328: 922-926.

Dürbeck HW, Büker I, Scheulen B, Telin B. GC and capillary column GC/MS determination of synthetic anabolic steroids. II. 4-chloro-metandienone (oral turinabol) and its metabolites. *J Chromatogr Sci* 1983; 21:405-410.

Edlund PO, Bowers L, Henion J. determination of methandrostaolone and its metabolites in equine plasma and urine by coupled-column liquid chromatography with ultraviolet detection and confirmation by tandem mass spectrometry. *J Chromatogr* 1989; 487: 341-356.

Eliasson R. Standards for investigation of human semen. *Andrology* , 1971;3: 49-64.

Engel LL, Alexander J, Wheeler M. Urinary metabolites of administered 19-nortestosterone. *J Biol Chem* 1958; 231:159-165.

Freed DL, Banks AJ, Longson D. Anabolic steroids in athletics: Crossover double-blind trial on weightlifters. *Br Med J* 1975; 2: 471-473.

Galletti F, Gardi R. Metabolism of 1-dehydroandrostanes in man. I. Metabolism of 17- $\beta$ -hydroxiandrosta-1,4-dien-3-one, 17 $\beta$ -cyclo-pent-1'-enylxyandrosta-1-4-dien-3-one and androsta-1,4-diene-3,-17-dione. *Steroids* 1971;18: 39-50.

Gerhards E, Kolb KH, Schulze PE. Zum Stoffwechsel von 17 $\beta$ -Acetoxy-1-methyl- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -andros(3) (Methenolonacetat) beim Menschen. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1965; 342: 40-62.

Goudreault D, Ayotte C. Investigation of mesterolone urinary metabolites by GC-MS. In: Donike M, ed. *Proceedings of the 13th Cologne Workshop, 1995*. Cologne: Sport und Buch Straub 1996; 55-80.

Haupt HA, Rovere GD. Anabolic steroids. A review of the literature. *Am J Sports Med* 1984; 12: 469-485.

Heller CG, Morne DJ, Paulsen CA, Nilson WO, Laidlaw WM. Effects of progesterone and synthetic progestins on the reproductive physiology of normal men. *Fed. Proc* 1959; 18:1057-1065.

Herr ME, Hogg JA, Levin RH. Synthesis of potent oral anabolic androgenic steroids. *J Am Chem Soc* 1956; 78: 500-501.

Hershberger JG, Shipley EG, Meyer RK. Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 83: 175-180.

Hervey GR, Knebb AV, Burkinshaw L. Effects of methandienone on the performance and body composition of men undergoing athletics training. *Lancet* 1976; 2: 699-702.

Hervey GR. Are athletes wrong about anabolic steroids? *Br J Sports Med* 1975; 9: 74-77.

Hervey GR, Hutchinson I, Knibbs AV. Anabolic effects on methandienone in men undergoing athletic training. *Lancet* 1976; 2 : 699-702.

- Holma, PK. Effects of an anabolic steroid (metandienone) on spermatogenesis. *Contraception* 1977;15:151-162.
- Jegon B. The Sertoli Cell. *Bailliere Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 273-311.
- Johnson LC, Fisher G, Silvester LF: Anabolic steroid: Effects on strength, body weight, oxygen uptakes and spermatogenesis upon mature males. *Med Sci Sports* 1978; 4: 43-45.
- Kenyon AT, Knowlton K, Sandiford I. The anabolic effect of the androgens and somatic growth in man. *Ann Inter Med* 1944; 20: 632-654.
- Kochakian CD, Murlin JR. The effect of male hormones on the protein and energy metabolism of castrate dogs. *J. Nutr* 1935; 10: 437-458.
- Kilshaw BH, Harness RA, Hobson BM: The effects of large doses of the anabolic steroid, methandrostenolone, on an athlete. *Clin Endocrinol.* 1960, 4: 537-541.
- Kochakian CD: The protein anabolic effects of steroid hormones. In: *Vitamins and Hormones*. Harris RS, Theman KV eds. *Advances in Research and applications*. Vol. 4 New York Academic Press 1946 : 255-310.
- Kochakian CD, Endahl BR: Changes in body weight of normal and castrated rats by different doses of testosterone propionate. *Proc. Soc. Ex Biol Med.* 1959; 100: 520-522.
- Kochakian CD. A steroid review. Metabolite of testosterone: significance in the vital economy. *Steroids* 1990; 55: 92-97.
- Kruskemper HL: *Anabolic Steroids*. New York Academic Press, 1968.
- Lamb. DR. Androgens and exercise. *Med. Sci Sports.* 1975; 7: 1-5.
- Lamb DJ. Growth factors and testicular development. *J Urol* 1993;150: 583-592.
- Ljungquist A. The use of anabolic steroids in top Swedish athletes. *Br J Sport. Med.* 1975; 9: 82.
- Loza MC, Lemus AE, Perez Palacios G. Metabolismo de hormonas esteroides, en: *Bioquímica*. Eds. Diaz-Zagoya-Hicks. Interamericana McGraw-Hill. México 1995: 605-639.
- Lu FC, Rendel J (eds): *Anabolic agents in animal production*. Stuttgart. George Thieme Publishers 1976
- Lucking MT: Steroid hormones in sports. Special reference: sex hormones and their derivatives. *Int J Sports Med (Suppl)* 1982; 3: 65-67.
- Mac Connie S, Barkan A, Lampman R, Schork A, Beitins I, Decreased Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion in male marathon runners. *The New Eng J of Med* 1986;315;7:411-417.

Mac Dougall JD, Sale DG, Elder GC, Sutton RJ. Muscle ultrastructural characteristics of elite powerlifters and bodybuilders. *Eur J Applied Physiol* 1982; 48: 117-126.

MacInde, J. Perry P. Yates W. Holman T. Ellingrod V. Scott S. Testosterone suppression of the HPT-axis. *J of Inv Med* 1997; 45: 8: 441-447.

Malley, B. Hormonas esteroideas. Metabolismo y mecanismo de acción. En: *Endocrinología reproductiva*. Eds. Yen, S. Jaffe. R. W B Sanders company 1991; 199-203.

Masse R, Ayotte C. Dugal R. Studies on anabolic steroids. I. integrated methodological approach to the gas chromatographic-mass spectrometric analysis of anabolic steroid metabolites in urine. *J Chromatogr* 1989; 489:23-50.

Matsumoto A. Effects of chronic testosterone administration in normal men: Safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of HL, FSH and sperm production. *J of Clin Endocrinol and Metab* 1990; 70: 282-287.

Matsumoto AM. The testis and male sexual function. In: *Cecil Textbook of Medicine*. Eds. Wyngarden JB, Smith LM, Bennet JC. Saunders Philadelphia 1991:1333-1350.

Mauli R, Ringold HR, Djerassi C. Steroids CXLV. 2-Methylandrostanolone derivatives. Demonstration of boat form in the bromination of 2 $\alpha$ -methyl.-androstan-17 $\beta$ -ol-3-one. *J Am Chem Soc* 1960; 82: 494-500.

Meystre C, Frey H, Voser W, Wettstein A. Gewinnubg von 1,4-Bisdehydro-3-3-oxo-steroiden. *Helv Chim Acta* 1956; 39: 734-742.

Morales C, Clermont Y. Structural Changes of The Sertoli Cell during the Cycle of the seminiferous epithelium. In: *The Sertoli Cell*. Eds. Russell LD, Greswold MD. Clearwater: Cache River Press; 1993:305-329.

Ohta G, Takegoshi T, Ueno K, Shimizu M. Investigations on steroids. IV. Synthesis of androstano (2-3c)-furazans and related compounds. *Chem Pharm Bull* 1965; 13:1445-1459.

Orlande F, Jezequel A, Melliti A. The action of some anabolic steroids on the structure and the function of human liver cell. *Gastro-Enterol* 1964; 7: 109-113.

Overly WL, Dankoff JA, Wong BK, Sengh UD. Androgens and hepatocellular carcinoma in athlete. *Ann Intern Med* 1984; 100: 158-159.

Papanicolaou GN, Falk GA. General muscular hypertrophy induced by androgenic hormone. *Science* 1938; 87: 238-239.

Pappo R, Jung CJ. 2-Oxasteroids. New Class of biologically active compounds. *Tetrahedron Lett* 1962: 365-371.

Parrott AC, Choi PY, Davies M. Anabolic steroids use by amateur athletes: effect upon psychological mood state. *J Sport Med Phys Fitness* 1994; 34: 292-298.



Perez Palacios G, Larrea F, Cerbón MA, Vilchis F. Mecanismo de acción de hormonas esteroideas. En: Bioquímica. Eds. Diaz Sagoya-Hicks. Interamericana McGraw-Hill. México 1995 ; 640-666.

Rendic S. Metabolism of testosterone. In: Donike M, de. Proceedings of the 10th Cologne workshop on dope analysis, 1992. Cologne: Sport und Buch Straub 1993; 27: 47.

Ringold HJ, Batres E, Halpern O, Necoechea E. Steroids. CV.2-Methyl and 2-Hydroxymethylene-androstane derivatives. J Am Chem Soc 1959; 81: 427-432.

Rogozkin VA: Metabolic effects of anabolic steroid on skeletal muscle. Med Sci Sports. 1979;11:160-163

Rongone E. Segaloff A. In vivo metabolism of  $\Delta^1$ -17  $\alpha$ -methyl-testosterone in man. Steroids 1963; 1:170-184.

Ruzicka L, Goldberg MW, Rosenberg HR. Sexualhormon X. Herstellung des 17-Methyltestosteron und anderer Androsten- und Androsterivate. Zusammenhänge Zwischen chemischer Konstitution und männlicher Hormonwirkung. Helv Chim Acta 1935; 18:1487-1498.

Ruzicka L, Wettstein A. Sexualhormone VII. Über die Künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). Helv Chim Acta 1935; 18:1264-1275.

Ryan AJ. Anabolic steroids are fool's gold. Fed Proc 1981; 40: 2682-2688.

Sar M, Hall SH, Wilson EM, French FS. Androgen regulation of Sertoli Cells. In The Sertoli Cell. Eds. Russell LD, Greswold MD. Clearwater: Cache River Press 1993: 509-516.

Saartok, T. Dahlberg E. Gustafsson J. Relative binding affinity of anabolic-androgenic steroids; comparison of the binding to the androgen receptors in skeletal muscle and in prostate, as well as to sex hormone-binding globulin. Endocrinology. 1984;114: 2100-2106.

Schänzer W. Opfermann G, Donike M. Metabolism of stanzolol: identification and synthesis of urinary metabolites. J Steroid Biochem 1990; 36:153-174.

Schänzer W, Donike M. Metabolism of boldenone in man: gaschromatographic-mass spectrometric identification of urinary excreted metabolites and determination of excretion rates. Biol Mass Spectrom 1992; 21:3-16.

Schänzer W, Donike M. Metabolism of anabolic steroids in man: Synthesis and use of reference substances for identification of anabolic steroids metabolites. Anal Chim Acta 1993; 275:23-48.

Schänzer W, Geyer H, Donike M. Metabolism of metandienone in man: identification and synthesis of conjugated excreted urinary metabolites, determination of excretion rates and gas chromatographic-mass spectrometric identification of bis-hydroxylated metabolites. J Steroid Biochem Mol Biol 1991; 38: 441-464.

Schänzer W, Geyer H, Gotzmann A, Horning S, Marek-Engelke U, Nitsche R, et al. Endogenous production and excretion of boldenone (17 $\beta$ -hydroxiandrosta-1,4-dien-3-one), and anabolic androgenic steroid. In: Donike M, de. Proceedings of the 12th Cologne Workshop in dope analysis 1994. Cologne: Sport und Buch Strauß 1995: 211.

Schänzer W, Horning S, Donike M. Metabolism of anabolic steroids in humans: synthesis of 6 $\beta$ -hydroxy metabolites of 4-Chloro-1,2-dehydromethyltestosterone, fluoxymesterone, and metandienone. Steroids 1995; 60: 353-366.

Schänzer W, Horning S, Opfermann G, Donike M. GC/MS identification of long-term excreted metabolites of the anabolic steroid 4-chloro-1,2-dehydro-17 $\alpha$ -methyltestosterone in human. J Steroid Biochem Mol Biol 1966; 57: 516-520.

Schänzer W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. Clin Chem 1996; 42: 1001-1020.

Schubert A, Stachowiak A, Onken D, Specht H, Bornikol-Oettler K, Bode E. Anabol wirksame Steroide. Pharmazie 1963; 18: 323-331.

Segaloff A. 7 $\alpha$ -Methyl-19-norsteroids; a new class of potent anabolic and androgenic hormones. Steroids 1963; 1: 317-324.

Shephard RJ, Killinger D, Fried T: Responses to sustained use of anabolic steroid. Br J Sports Med. 1977, 11: 170-173.

Skinner MK. Cell-cell interactin in the testis. Endocrinol Rev 1991; 12:45-77.

Skinner MK. Sertilli cell-peritubular myoid cell interactions. In: The Sertoli Cell. Eds. Russell LD, Greswold MD. Clearwater: Cache River Press, 1993:477-483.

Slaunwhite WR, Sanberg AA. Metabolism of 4<sup>14</sup> C-testosterone in human subjects. III. Fate of androsterone and etiocholanolona. J Clin Endocrinol Metab 1958; 18:1056-1066.

Spiteri J, Nieschlag E. Paracrine Factors relevant to the regulation of spermatogenesis a review. J Reprod Fertil 1993; 98:1-14.

Snochowski M, Saartok T, Dahlberg E: Androgen and glucocorticoid receptors in human skeletal muscle cytosol. J Steroid Biochem 1981;14: 765-771.

Strauss RM, Wright JE, Fireman GAM: Anabolic steroids use in health status among forty-two weight trained male athletes. Med Sci Sports exerc.1982; 14:119-125.

Stromme SB, Meen HD, Aakvaag A: Effects of an androgenic-anabolic steroid on strenght development and plasma testosterone levels in normal males. Med Sci Sports.1974; 6: 203-208.

Taylor WN: Anabolic Steroids and the athlete. Jefferson NC, Mc Farland and Company 1982.

Tchaikowsky V, Morozow V, Rogozkin V. Radioimmunoassay of anabolic steroids<. possibilities and perspectives. In: Doping control of athletes, Procdedings of the International Symposium, Moscow, 1979.

Thomasan DP, Pearson DR, Costed DL: Use of anabolic steroids by national level athletes. *Med. Sci Sports Excer.* 1981;13: 111-114.

Träger L. Steroid hormone. Biosynthese Stoffwechsel Wirkung. Berlin: Springer-Verlag 1977:166-74.

Träger L. Steroid hormone. Biosynthese Stoffwechsel Wirkung. Berlin: Springer-Verlag 1977:175-177

Ulrich, K.Harold, M.Eberha.N. Anabolic steroids and semen parametres in bodybuilders. *Fertility and Sterility*, 1989;.52:1041-1047.

Veldhuis,J. Eje Hipotalamo Hipofisiario Testicular. En. *Endocrinología reproductiva*, Eds. Yen.S Jaffe R.WB Sanders 1991:434-485.

Velluz L, Nomine G, Bocourt R, Mathieu J. *C R Acad Sci* 1963; 257-:259.

Vitar O. Spermatogenesis. In: *Human Reproduction Conception and Contraception*. Eds Hafez and Evans. Harper and Row Publishers Inc Maryland, USA 1973: 27-29.

Wade N. Anabolic steroids; doctors denounce them, but athlets aren't listening. *Science* 1972; 176: 1399-1403.

Wallace E. Gow S. Wu F. Comparasion between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study I: Plasma LH, FSH, T y E2 and inhibin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1:290-293.

Wiechert R, Kaspar E. Uber Steroidpyrazoline und ihre Splatung. *Chem Ber* 1960; 93:1710-1715.

Wilds AL, Nelson NA. The facile synthesis of 19-nortestosterone and 19-norandrostenedione from estrone. *J Am Chem Soc* 1953; 75: 5366-5369.

Wilson JD. Gonadal hormones and sexual behavior .In *Clinical neuroendocrinology*. Vol. II Ed. Besser GM. Academic Press, inc. New. York 1982: 1-9

Wilson, J. Andrógenos.IN *Bases farmacologicas de la terapeutica* Eds. Goodman,F. Gilman. 8ª edición Editorial Medica Panamericana 1993:1367-1381.

Williams DG. The biochemestry of the 17-hydroxysteroid dehydrogenases. In: Hobkirk R, de. *Steroid Biochemestry*, Vol. I. Boca Raton, FL: CRC Press 1979; 83-110.

World Health Organization. *Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 1995; 80.

Wrad RJ, Lawson AM, Shackleton CHL. Metabolism of anabolic steroid drugs in man and the marmoset monkey (*Callithris jacchus*). 1. Nilevar and orabolin. *J Steroid Biochem* 1977; 8:1057-1063.

Zimmerman J. Untersuchungen zum Nachweis von exogenem Gaben von Testosteron (Dissertation). Cologne: Sports University 1986.

Zumoff B, Bradlow HL, Finkelstein J, Boyar RM, Hellman L. The influence of age and sex on the metabolism of Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 703-706.

Zurer PS. Drugs in sports. *Chem Eng News* 1984; 30: 69-78.

## **ANEXO 1**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA**

Lugar y fecha

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: **“efecto del consumo de esteroides anabólicos sobre los niveles de gonadotropinas, esteroides gonadales y las características del semen en varones fisicoculturistas”**. Se me ha explicado que mi participación consistirá en: **proporcionar muestras de sangre y semen cuando el investigador y el estudio lo requiera.**

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: **dolor, inflamación y la posibilidad de que se forme un hematoma en la zona de punción venosa, y obtener el beneficio de conocer las probables complicaciones que se puedan presentar al ingerir de manera automedicada los anabólicos que me sugiere mi propio entrenador.**

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, de los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto. El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán de manera confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre y matrícula del investigador principal

Testigo

Testigo

## ANEXO 2

### VALORES NORMALES DE NIVELES HORMONALES SERICOS

Hormona foliculo estimulante (FSH)	1-9 mIU/ml
Hormona luteinizante (LH)	1-5 mIU/ml
Testosterona (T)	2.3-9.9 ng/ml
Estradiol (E <sub>2</sub> )	15-60 pg/ml
Dehidroepiandrosterona (DHEA)	73-626 µg/ml
Prolactina (PRL)	2.6-10.8 ng/ml

### VALORES NORMALES DE LAS PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA

Bilirrubinas totales (BT)	0.2-1.3 mg/dl
Bilirrubina indirecta (Bi)	0.1-0.8 mg/dl
Bilirrubina directa (Bd)	0.0-0.25 mg/dl
Transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO)	5-40 mU/ml
Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP)	7-56 mU/ml
Deshidrogenasa láctica (DHL)	313-618 U/L

## VALORES NORMALES DEL SEMEN ESTABLECIDOS POR LA OMS

TERMINO	DEFINICION
Volumen en ml	2 ml o más
Ph	7.2-8.0
Licuefacción	Completa
Tiempo de licuefacción	60-120 minutos
Cuenta espermática por ml	20 x 10 <sup>6</sup> espermatozoides por ml o más
Cuenta espermática total	40 x 10 <sup>6</sup> espermatozoides por eyaculado o más
Movilidad espermática	25% con movilidad rápida progresiva hacia delante (grado III) 50% con movilidad lenta progresiva hacia delante (grado II) 50% con movilidad rápida más movilidad lenta progresiva hacia adelante (grado III + grado II)
Morfología espermática	30% de espermatozoides morfológicamente normales o más
Viabilidad espermática	75 % de espermatozoides vivos o más
Células germinales inmaduras	Menos del 15% del total de espermatozoides maduros eyaculados
Leucocitos	Menos de 1 x 10 <sup>6</sup> por ml.

Crterios establecidos por la OMS (WHO, 1995)



**NOMENCLATURA INTERNACIONAL PARA DESIGNAR LAS CARACTERISTICAS DEL SEMEN HUMANO**

TERMINO	HALLAZGO EN LA MUESTRA DE SEMEN
Normozoospermia	Eyaculado de características normales
Aspermia	Ausencia de eyaculación de semen
Azoospermia	Ausencia de espermatozoides en el eyaculado
Hipospermia	Volumen del eyaculado menor de 2 ml
Hiperespermia	Volumen del eyaculado mayor de 6 ml
Oligozoospermia	Menos de $20 \times 10^6$ espermatozoides por ml
Astenozoospermia	Espermatozoides con movilidad disminuida
Teratozoospermia	Menos del 30% de espermatozoides morfológicamente anormales
Necrozoospermia	Más del 20% de espermatozoides muertos, confirmado por medio de tinción supravital.

Criterios establecidos por la OMS (WHO, 1995)