



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**ESTUDIOS DE CO-ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS USADAS PARA
INCREMENTAR LA MASA MUSCULAR Y SUSTANCIAS PSICOACTIVAS DE
TIPO ANFETAMÍNICO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MARÍA REGINA ESTRADA GARCÍA



MÉXICO, D.F. CIUDAD UNIVERSITARIA, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Francisco Hernández Luis

VOCAL: Profesora: Alejandra Quijano Mateos

SECRETARIO: Profesora: Paulina Del Valle Pérez

1er.SUPLENTE: Profesora: Krutzkaya Juárez Reyes

2° SUPLENTE: Profesora: Sandra María Centeno Llanos

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LICENCIATURA EN CIENCIA FORENSE, FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

ALEJANDRA QUIJANO MATEOS

SUSTENTANTE:

MARÍA REGINA ESTRADA GARCÍA



ÍNDICE

Introducción..... 1

Planteamiento del problema..... 4

Objetivos 4

Metodología..... 4

CAPÍTULO 1. Generalidades sobre el sistema nervioso central 6

CAPITULO 2. Información general..... 10

 2.1. Esteroides anabólico androgénicos 10

 2.2. Estimulantes 15

 2.3. Modelo alostático de adicción 17

CAPÍTULO 3. Efectos en el sistema nervioso central 19

 3.1. Esteroides anabólico androgénicos 19

 3.1.1. Mecanismos..... 21

 3.2. Estimulantes..... 22

 3.2.1. Mecanismo de acción 27

 3.2.1.1. Mecanismo de acción de la neurotoxicidad 27

 3.2.1.2. Daños en el cerebro causados por el abuso de anfetaminas 28

 3.3. Combinación 28

CAPITULO 4. Efectos en el corazón 32

 4.1. Esteroides anabólico androgénicos 32

 4.1.1. Efectos..... 32

 4.1.1.2. Esteroides anabólico androgénicos y niveles anormales de lipoproteínas plasmáticas..... 32

 4.1.1.3. Esteroides anabólico androgénicos e infarto al miocardio y muerte súbita 33



4.1.2. Mecanismo de acción	33
4.2. Estimulantes	34
4.2.1. Mecanismo de la cardiomiopatía dilatativa	34
4.2.2. Mecanismo de la miocardiopatía producida por el consumo de mdma	35
4.3. Combinación	35
CAPITULO 5. Efectos en el hígado	36
5.1. Esteroides anabólico androgénicos	36
5.2. Estimulantes	36
5.2.1.Mecanismo de hepatotoxicidad	37
5.3. Combinación	37
CAPITULO 6. Otros tejidos	38
6.1.Esteroides anabólico androgénicos	38
6.2. Estimulantes	38
6.3. Combinación	39
CAPÍTULO 7. Discusión y conclusiones	40
Discusión	40
Conclusiones	43
Bibliografía	45
Glosario de términos y abreviaturas	I
Abreviaturas.....	I
Glosario de términos tomados de diversas fuentes	II



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema nervioso central..... 6

Figura 2. Estructuras del sistema límbico..... 7

Figura 3. Liberación de neurotransmisores 8

Figura 4. Producción, liberación, recaptación y desactivación de neurotransmisores
..... 8

Figura 5. Vías dopaminérgicas en el encéfalo..... 9

Figura 6. Estructura química de algunos esteroides anabólico androgénicos
representativos de cada grupo..... 12

Figura 7. Estructura de algunas β -feniletilaminas biológicamente activas..... 16

Figura 8. Modelo de adicción..... 18

Figura 9. Estructura de algunas anfetaminas..... 23

Figura 10. Efecto de las sustancias de abuso en la parte terminal de los axones
presinápticos y células postsinápticas..... 24



INTRODUCCIÓN

El dopaje o doping es un término que se menciona con amplia reiteración en los ámbitos deportivos ya que, entre otras cosas ayuda a mejorar el rendimiento deportivo; de acuerdo con Bowers, el Consejo Europeo lo define como “El uso o administración de sustancias, en cualquier forma, ajenas al cuerpo o de sustancias fisiológicas en cantidades anormales a través de métodos anormales por personas sanas con el único propósito de mejorar artificialmente el rendimiento en competencia.” Aunque las diferentes medidas psicológicas ^[1] para aumentar el rendimiento atlético también deben de considerarse como dopaje. Cuando el tratamiento con algún medicamento se somete a análisis y se obtiene como resultado que en dosis normales es capaz de elevar la capacidad fisiológica más allá del nivel normal, tal tratamiento debe de considerarse como dopaje. Las sustancias para mejorar el rendimiento deportivo se han usado desde los juegos olímpicos en Grecia y pueden dividirse en 2 tipos: aquellas cuya función primaria se da durante la competencia y aquellas que son usados durante el entrenamiento para mejorar la habilidad o tienen un efecto retardado en el rendimiento durante la competencia ¹.

El dopaje en los deportes es un grave problema de salud en todo el mundo ya que, contrario a lo que se piensa, el abuso principalmente de esteroides anabólico androgénicos(EAA) ha dejado de estar restringido al ámbito del deporte de élite extendiéndose a deportes recreativos tales como el culturismo, o incluso ganando adeptos entre no practicantes de deportes de competencia (usuario común) y, lo que es más preocupante es el uso entre adolescentes cuyo principal objetivo es simplemente mejorar su apariencia física con diferentes propósitos tales como: obtener alguna beca, formar parte de un equipo o simplemente para lograr una sensación de bienestar y admiración;² es importante mencionar que en algunos de los casos el usuario desconoce totalmente el tipo de sustancias que ingiere ya que estas son brindadas por entrenadores o compañeros ^{3,4,5}.

^[1]Las medidas psicológicas se refieren a la hipnosis inducida principalmente por los entrenadores o los compañeros cuyo fin es el incremento de la autoconfianza, la reducción del dolor y una mejora en la capacidad de prestar atención ante los estímulos presentes.



Si bien, se sabe que hay ciertas sustancias que pueden ayudar a mejorar ciertos aspectos en el rendimiento físico ⁶ y que muchas de estas pueden tener efectos secundarios asociados realmente serios, especialmente cuando se usan en combinación, en altas dosis o por largos periodos de tiempo ⁷. Los estudios ⁸⁻¹¹ acerca de los efectos secundarios se centran en atletas de élite, prestando poca atención a los atletas amateur (usuario común) en quienes se presenta una mayor incidencia de abuso ⁴.

A pesar de la creciente información sobre los efectos negativos que tiene sobre la salud el empleo de los EAA, su consumo no sólo no ha decrecido, sino que se ha extendido a ambientes alejados de la práctica deportiva de competencia (pruebas físicas en oposiciones, mejora de aspecto físico, servicio militar, afrontar la presión de la sociedad, alcanzar metas tanto psicológicas como sociales, beneficios económicos etc.) ^{1,3}, sin conocimiento de los riesgos que estas sustancias conllevan y fuera de todo control médico, por ello las posibles patologías por su consumo no competen ya sólo a la medicina deportiva, sino que se amplían prácticamente a todas las especialidades ^{1,4}.

A pesar de que los esteroides son los más usados también se usan otras sustancias para mejorar el rendimiento atlético tales como las anfetaminas, las cuales a través de diferentes mecanismos estimulan el sistema nervioso. Para 1980 muchos países ya habían restringido el uso legal de las anfetaminas, sin embargo, a pesar de esto el número de prescripciones médicas de esta sustancia continuó creciendo drásticamente excediendo los 8 millones para el año 2000 ^{1,5}; estas sustancias son clasificadas como medicamentos de clase II según la Ley General de Salud por lo cual son aceptadas para su uso médico pero son monitoreadas debido a su gran potencial de abuso, el cual puede conducir a una severa dependencia tanto psicológica como fisiológica ¹⁴.

Este grupo de sustancias son de relevancia sanitaria y toxicológica porque es común que se empleen dosis varias veces superiores a las terapéuticas, además de que frecuentemente se administran 2 o más sustancias simultáneamente. En algunos casos hay una asociación a otras sustancias farmacológicamente activas, y esto es uno de los problemas más alarmantes: el hecho de que algunos productos contienen esteroides de aplicación veterinaria de efectos desconocidos en la especie humana y aunado a esto se



encuentra la falta de conocimiento e identificación de los efectos adversos, los cuales pueden llegar a influir en el funcionamiento del cerebro e inducir dependencia. Incluso la falta de información acerca de los efectos adversos en un uso crónico es muy peligrosa debido a que hace pensar a los atletas que la única consecuencia de su uso es el riesgo de ser descubiertos.

Por lo tanto, es de suma importancia el estudio de todos los efectos en conjunto con el fin de darlos a conocer no solo a los atletas de élite, sino a la población en general, la cual es más propensa a abusar de todas estas sustancias sin informarse previamente^{3,15,4}.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso simultáneo de diversas sustancias para mejorar el rendimiento atlético, en especial de los EAA con compuestos de tipo anfetamínico es un problema, ya que los estudios experimentales de los efectos adversos cuando estas sustancias son usadas en combinación son escasos dadas las complicaciones que conlleva un estudio de este tipo, sin embargo, hay muchas investigaciones dirigidas a los efectos adversos de estas sustancias por separado, por lo cual se realizó una revisión bibliográfica con el fin de recabar información acerca de los efectos adversos tanto de los EAA, como de los compuestos anfetamínicos por separado, para así poder establecer una hipótesis de los efectos en un uso simultáneo de dichas sustancias y proponer un diseño de estudio para el control de este alarmante problema mundial.

OBJETIVOS

Realizar una búsqueda bibliográfica intensiva para describir las tendencias en el estudio de efectos del uso, tanto crónico como agudo, de compuestos psicotrópicos de tipo anfetamínico, de EAA y su coadministración.

Determinar las limitantes que hay para llevar a cabo estudios de coadministración y cuáles son algunas de las alternativas para obtener más información acerca de los efectos adversos asociados a ambas sustancias en su administración simultánea.

METODOLOGÍA

Se buscaron diferentes revistas en bases de datos bibliográficas electrónicas tanto en español como en inglés (Science Direct, NCBI y Cochrane) hasta el 20 de Mayo de 2015 empleando diversas palabras clave como: Anabolic androgenic steroids (AAS), doping, sports , athletes, adverse effects, interaction, drug abuse, esteroides anabolizantes, andrógenos sintéticos, polimedicación, *abuso y drogas ilícitas* obteniendo un total de 60 artículos, posteriormente se buscaron en las referencias de los artículos antes mencionados y se encontraron 179 artículos los cuales fueron anexados en la tabla de búsqueda y ordenados por año, título, tipo, así como primer y último autor , todos los



artículos se ingresaron al programa Mendeley ® y se clasificaron con las siguientes etiquetas: AAS, stimulants, combo, study, general, acute, chronic, effects, brain, liver, heart, others, una vez hecho esto se descartaron algunos artículos que no se encontraron útiles para la investigación; posteriormente se revisaron uno a uno los artículos empezando por aquellos con la etiqueta de general para la introducción, siguiendo con las etiquetas de brain, chronic, acute, effects, study, AAS, stimulants y combo para los efectos de psicotrópicos anfetamínicos y esteroides en el cerebro, después se revisaron los artículos con las etiquetas heart, chronic, acute, effects, study, AAS, stimulants y combo, ahora para determinar los efectos de estas sustancias en el corazón; lo mismo se hizo para establecer los efectos de estas sustancias y su combinación en el hígado pero ahora se revisaron los artículos con las etiquetas liver, chronic, acute, effects, study, AAS, stimulants , y combo por último se revisaron las etiquetas de effects y others para observar los efectos adversos de estas sustancias reportados en otros tejidos. Después de esto se realizó una pequeña introducción del sistema nervioso central, con el fin de que el lector comprenda un poco más acerca de los mecanismos de acción de estas sustancias y los efectos asociados a su consumo, así como un pequeño glosario de términos y abreviaturas para un mejor entendimiento del tema; por último se adicionaron esquemas, tablas, figuras de estructuras químicas (elaboradas con el programa Chemdraw ®) para ilustrar principalmente los mecanismos de neurotransmisión, así como un índice de temas y figuras para encontrarlas más fácilmente en el texto.



CAPÍTULO 1. GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

De acuerdo a Ira Fox Stuart, el sistema nervioso central (SNC) está formado por el encéfalo y la médula espinal como puede apreciarse en la figura 1; los cuales reciben aferencias provenientes de neuronas sensoriales y dirigen la actividad de neuronas motoras que inervan músculos o glándulas, además de esto el SNC de todos los vertebrados tiene la capacidad de aprendizaje y memoria y es esta capacidad la cual permite que la conducta se modifique por la experiencia.

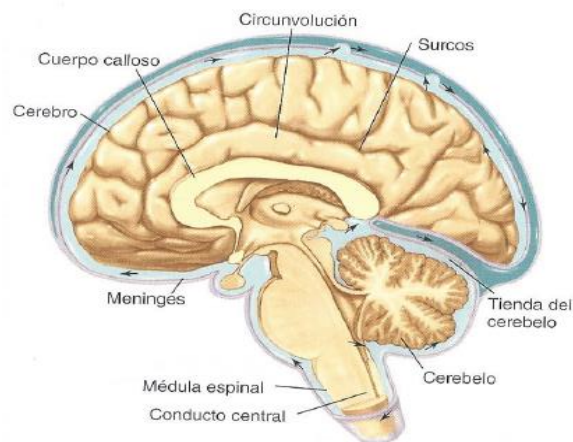


Figura1. Sistema nervioso central. El SNC consta del encéfalo y la médula espinal. Tomado de Ira Fox Stuart ¹⁷.

El cerebro consta de 5 lóbulos pares dentro de los dos hemisferios, contiene sustancia blanca en su corteza y núcleos cerebrales más profundos, este desempeña casi todas las funciones superiores del encéfalo; los núcleos basales por su parte son masas de sustancia gris ubicados dentro de la sustancia blanca del cerebro, el más prominente de los núcleos basales es el cuerpo estriado que consta de varias masas de núcleos (conjunto de cuerpos celulares). Las partes del encéfalo que parecen tener importancia en la fase neural de estados emocionales con el hipotálamo y el sistema límbico, el cual como se ilustra en la figura 2 consta de un grupo de núcleos del prosencéfalo y tractos de fibras; los estudios de las funciones de estas regiones sugieren que tanto el hipotálamo como el sistema



límbico participan en:

- Agresión
- Temor
- Alimentación
- Y La conducta dirigida hacia objetivo (sistema de recompensa)

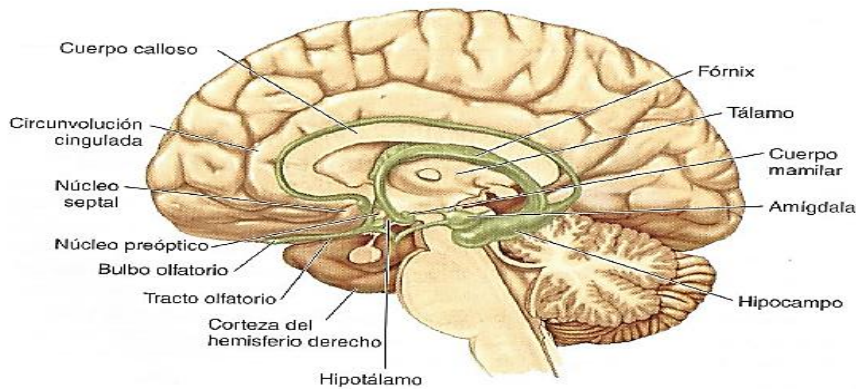


Figura 2. Estructuras del sistema límbico Tomado de Ira Fox Stuart 17.

La conexión funcional entre las neuronas cerebrales puede ser de 2 tipos:

Sinapsis eléctricas (Por uniones intracelulares comunicantes): Cuando las células adyacentes están acopladas eléctricamente, de tal modo que el impulso eléctrico se transmita desde una célula a la siguiente sin interrupción; estas uniones están presentes en el corazón.

Sinapsis químicas: Las cuales, como se ilustra en la figura 3, se llevan a cabo mediante la liberación de neurotransmisores químicos desde las terminaciones del axón presinápticas por una hendidura sináptica estrecha mediante un fenómeno de exocitosis, una vez en la hendidura sináptica llegan a la membrana postsináptica, donde se unen a proteínas receptoras específicas, la unión genera apertura de canales de iones los cuales producen un cambio gradual en el potencial de membrana que se disemina hasta el cono del axón donde se producen los primeros potenciales de acción.

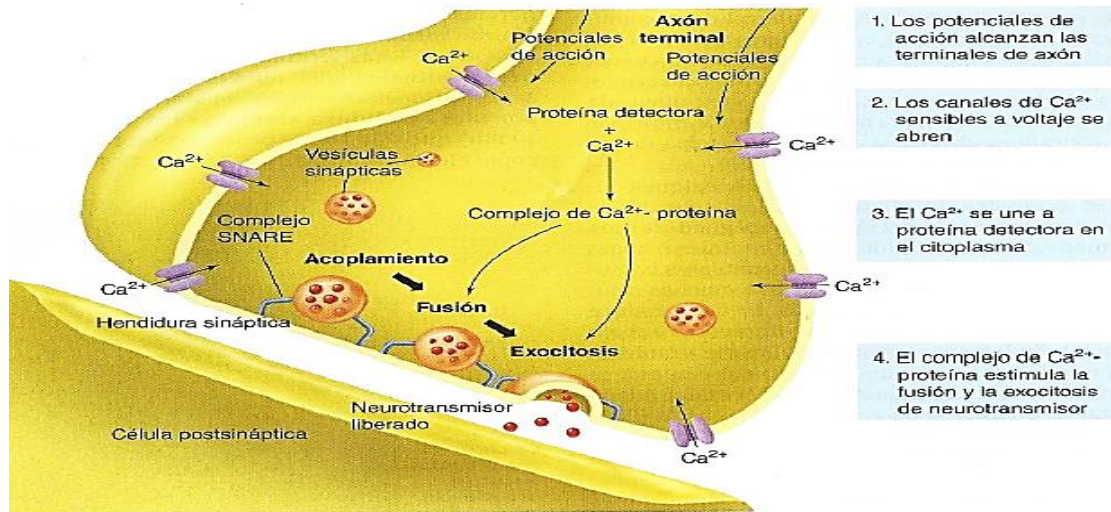


Figura 3. Liberación de neurotransmisores Tomado de Ira Fox Stuart ¹⁷.

Diversas sustancias funcionan como neurotransmisoras en el SNC, entre ellas se encuentran las monoaminas que son moléculas reguladoras derivadas de aminoácido. Una vez liberados, los efectos de estos neurotransmisores deben de inhibirse con rapidez. Con el fin de mantener un control neural apropiado, la acción de estos neurotransmisores se suspende por recaptación de los mismos para posteriormente ser degradados. El proceso se ilustra en la figura 4.

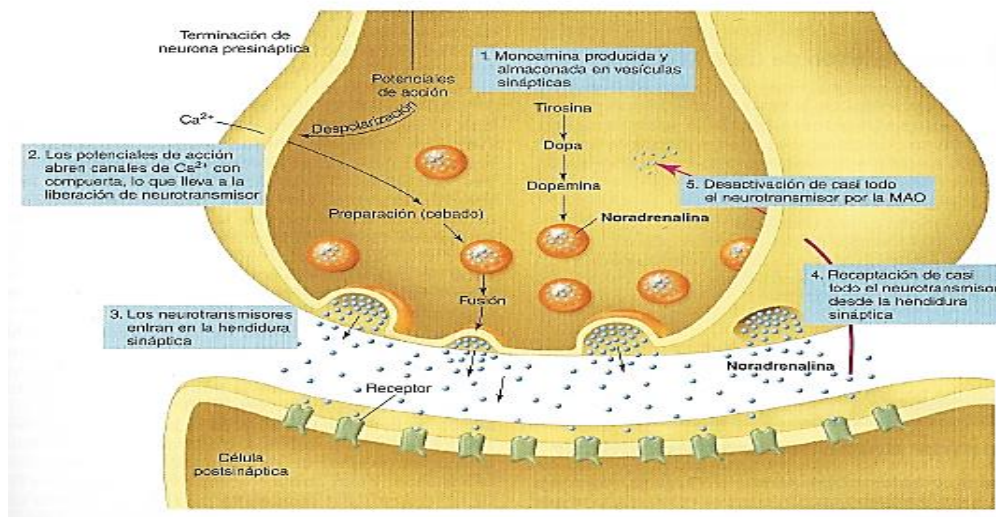


Figura 4. Producción, liberación, recaptación y desactivación de neurotransmisores ¹⁷.



Uno de los neurotransmisores más involucrados en el sistema de recompensa es la dopamina. El sistema dopaminérgico mesolímbico, que se puede observar en la figura 5, comprende neuronas que se encuentran en el mesencéfalo y envía axones hacia el prosencéfalo, los cuales forman parte del sistema de recompensa.

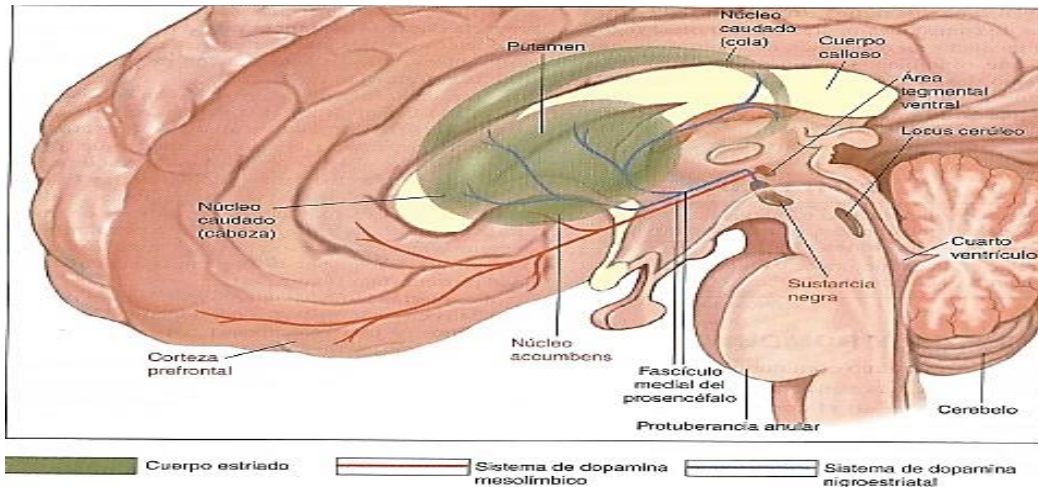


Figura 5. Vías dopaminérgicas en el encéfalo¹⁷.

Muchas sustancias de abuso tales como la cocaína y las anfetaminas promueven la actividad de las neuronas dopaminérgicas que surgen en el mesencéfalo y terminan en el núcleo accumbens del prosencéfalo. Cabe mencionar que hay otro tipo de sustancias que pueden funcionar como neurotransmisores entre los que se encuentran los opioides endógenos, el ácido γ -aminobutírico (GABA) insulina, serotonina, entre otros. Todos estos neurotransmisores son indispensables para la transmisión e inhibición de impulsos nerviosos, sin embargo, el uso repetido de una vía sináptica particular puede aumentar o inhibir la fuerza de la transmisión sináptica.



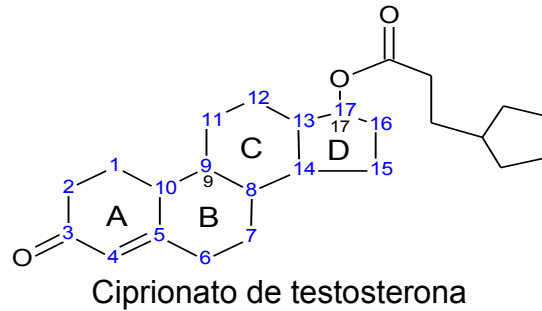
CAPITULO 2. INFORMACIÓN GENERAL

2.1. ESTEROIDES ANABÓLICO ANDROGÉNICOS

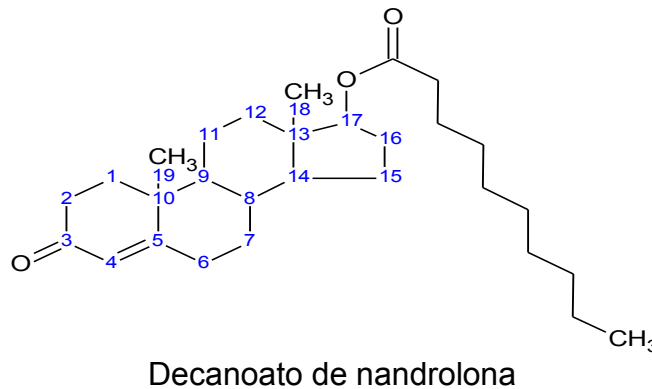
En 1935 Adolf Butenandt y Leopold Ruzicka³ sintetizaron por primera vez la testosterona y fueron galardonados por este avance con el premio Nobel de Química en 1939, aunque fue hasta principios de la década de los 40 que se observó que en los varones a quienes se administraba testosterona aumentaba la masa muscular y su resistencia al trabajo. La testosterona presenta dos efectos: el masculinizante o androgénico y el anabólico. Por sus características farmacocinéticas, la testosterona se consideraba poco útil desde un punto de vista terapéutico, por lo que los laboratorios se afanaron en realizar modificaciones en su molécula para conseguir mayor actividad anabólica con el mínimo efecto androgénico posible ya que ambas acciones son imposibles de disociar; dando lugar a una amplia gama de EAA^{13,16}. Hoy en día hay cerca de 60 EAA disponibles en el mercado los cuales varían tanto en su estructura, como en los efectos fisiológicos¹⁷, sin embargo, pueden clasificarse en 3 grandes grupos, como se ilustra en la figura 6.



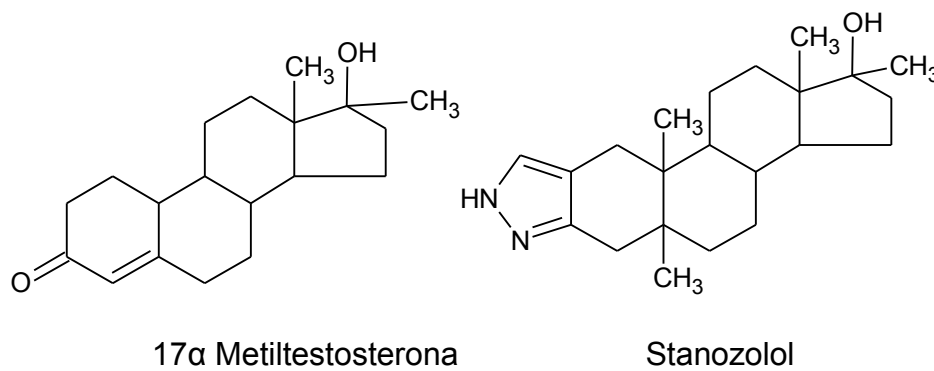
1. Ésteres de testosterona



2. Esteroides anabólico androgénicos de 19 nor-testosterona



3. Esteroides anabólico androgénicos 17 α - alquilados



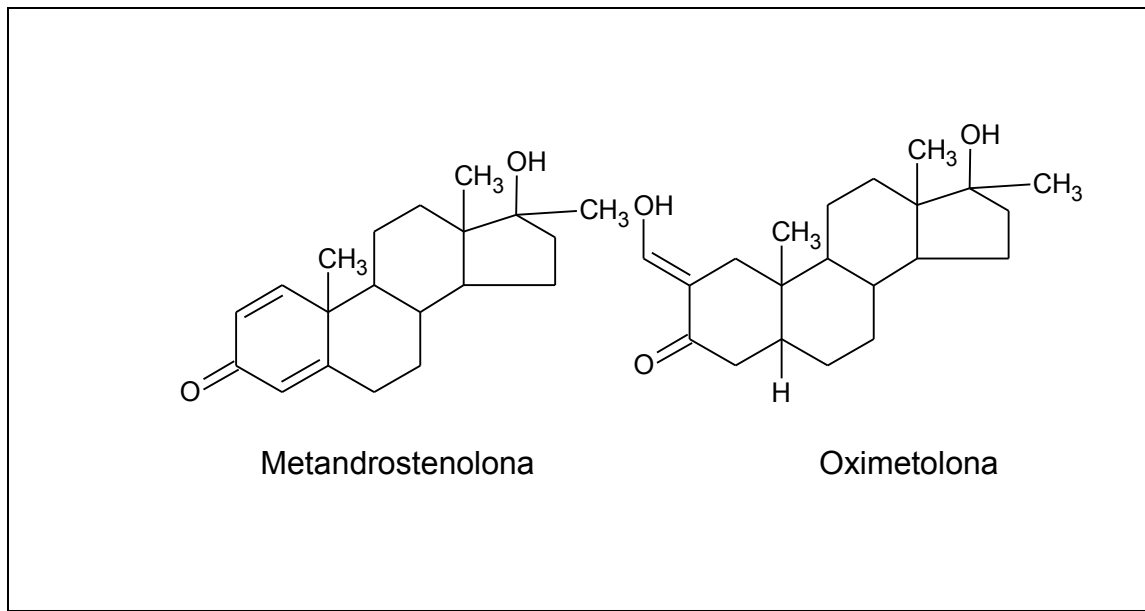


Figura 6. Estructura química de algunos esteroides anabólico androgénicos representativos de cada grupo. Tomado de: Clark y Henderson ¹⁹. Adaptado al español.

Como se observa en la figura anterior el primer grupo está formado principalmente por compuestos inyectables, debido a que la esterificación retarda la degradación y prolonga la duración del efecto haciendo más lenta la liberación en la circulación, una de las ventajas es que estos ésteres pueden ser hidrolizados en testosterona libre y posteriormente reducidos a 5 α -dihidrotestosterona; la cual tiene un efecto mayor en los receptores androgénicos del cerebro, o bien aromatizarse a estrógenos; una vez reducidos no pueden metabolizarse a estrógenos.

El segundo grupo también se compone de EAA inyectables, estos además de tener la adición de una molécula de cadena larga, también tienen la sustitución de un hidrógeno por un grupo metilo en el carbono número 19 lo cual aumenta el tiempo de vida media de los compuestos de este grupo como el decanoato de nadrolona que puede aromatizarse a 17 β -estradiol, sin embargo, solo el 20% es tan eficiente como la testosterona. Los compuestos de clase I y II que pueden aromatizarse pueden tener efectos significativos en el sistema nervioso central así como en los receptores estrogénicos de sus metabolitos, no solo en los receptores androgénicos.



El tercer grupo comprende a los metabolitos alquilados en el carbono 17 como son la 17 α -metilttestosterona, oximetolona, metandrostenolona y stanozolol; la alquilación retarda el metabolismo en el hígado por lo cual son activos administrados de manera oral y ninguno puede transformarse en dihidrotestosterona o 17 β -estradiol, sin embargo, puede formar otros metabolitos^{17,18}.

La utilización no clínica de EAA fue iniciada por atletas incluyendo a competidores olímpicos, se inició a mediados de la década de 1950 siendo los levantadores de pesas los primeros en utilizarlos para mejorar el rendimiento atlético. Su uso era restringido para los atletas élite pero actualmente ha incrementado y se ha extendido hasta atletas amateur^{3,19,20,5}.

Estas sustancias fueron diseñadas originalmente para aplicaciones terapéuticas tales como el tratamiento de disfunción gonadal en hombres, promover el crecimiento y tratar la iniciación retrasada de la pubertad¹⁷, pero actualmente son usados en condiciones crónicas como terapias de sustitución androgénica, VIH, quemaduras severas, anemia, fallas renales o hepáticas o bien como quimioterapia para ciertos tipos de cáncer debido a los grandes riesgos que conlleva su uso¹¹, sin embargo, una de las grandes preocupaciones es que se han descrito diversos efectos adversos entre los cuales destacan los psicológicos debido a que son los únicos reportados ante una exposición aguda²¹.

En la última década se ha evaluado la prevalencia del abuso de EAA con fines no terapéuticos por deportistas, especialmente culturistas y atletas de alta competencia para mejorar su rendimiento atlético, usuarios de gimnasios y jóvenes que simplemente persiguen mejorar su aspecto físico³ y su excelencia deportiva, lo cual es visto como el camino fácil para alcanzar prestigio internacional⁵.

De acuerdo con Dawson y García^{5,3} hay en general 4 grupos de pacientes que usan cualquier tipo de sustancias para mejorar su rendimiento:

1. Aquellos que toman muy en serio el deporte y ven el uso de estas sustancias como una herramienta para mejorar su desempeño.



2. Quienes se han visto recientemente involucrados en el deporte y ven el uso de estas sustancias como parte de la cultura.
3. Los usuarios ocupacionales como policías y guardias de seguridad quienes tienen como objetivo aumentar su masa muscular y su conducta agresiva para proteger a los demás (son muy parecidos a los del grupo 1).
4. El usuario común (deportista amateur) que usa este tipo de sustancias para mejorar el deseo sexual, agresión o simplemente para sentirse bien; el uso de sustancias ilícitas es muy común en este grupo.

Los EAA se administran en 2 ciclos para aumentar la masa muscular y la fuerza, ambas partes del ciclo (“encendido y apagado”) tienen una duración aproximada de 6 a 12 semanas, aunque la primera parte va extendiéndose e incluso puede llegar a durar un año²². Es importante tener amplios ciclos de “apagado”, con el fin de que todos los sistemas involucrados^[2] se recuperen⁵. Como la intensidad y el tiempo del primer ciclo va aumentando, es necesario administrar otras sustancias para disminuir los efectos adversos, así como para aumentar la tolerancia; e incrementar las dosis o prolongar el tiempo de exposición a todas las sustancias que se administran. El tratamiento para el abuso crónico de EAA es principalmente de apoyo ya que no hay complicaciones médicas específicas, por lo cual tampoco hay una guía para el tratamiento de la sobredosis de EAA. Los síntomas asociados a su abuso son transitorios como náuseas y vómito, los cuales pueden responder a regímenes terapéuticos generales (antieméticos). El único aspecto importante para el tratamiento del abuso de estas sustancias es detener su uso, así como actuar en coordinación con otros especialistas de la salud como los psicólogos. El tratamiento para la agitación (sensación de tensión extrema acompañada de irritación, confusión e hiperactividad.) durante el uso de EAA puede tratarse administrando benzodiazepinas y antipsicóticos¹⁸.

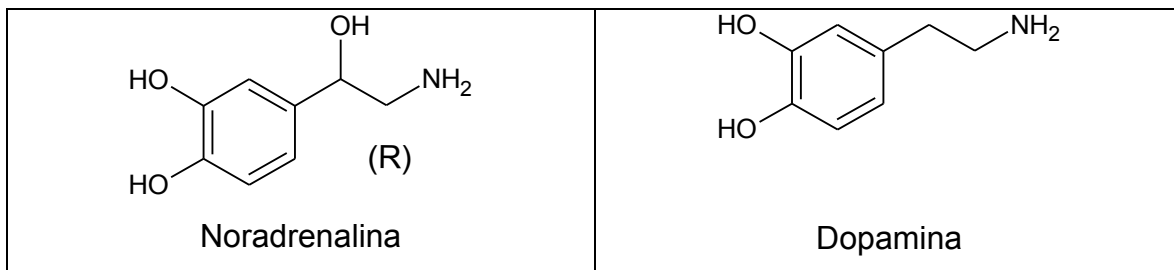
[2] Los sistemas involucrados principalmente son el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el sistema digestivo.



2.2. ESTIMULANTES

De acuerdo con Berman y colaboradores ¹⁴ las anfetaminas fueron sintetizadas inicialmente en Berlín en 1887 como 1-metil-2-fenilamina, que fue el primero de diversos compuestos químicos incluyendo las metanfetaminas y la metilendioximetanfetamina (MDMA), las cuales tienen estructuras y propiedades biológicas similares, todas ellas son denominadas como “anfetaminas”. Por 110 años estas fueron pensadas como un invento humano, sin embargo, el compuesto fue descubierto en 1997 en 2 especies de la acacia de Texas: *Acacia rigidula* y *Acacia berlandieri* ^{23,24}.

Existen 2 estereoisómeros de las anfetaminas, los cuales difieren en el efecto, el enantiómero L (Levoanfetamina) el cual produce más efectos cardiovasculares y periféricos que el enantiómero D (Dextroanfetamina); a bajas dosis el enantiómero L genera mayor excitación actuando principalmente en la inhibición de las proteínas de transporte de algunos neurotransmisores como serotonina, norepinefrina y dopamina debido a su similitud estructural como se observa en la siguiente figura mientras que a dosis más altas la dextro anfetamina tiene propiedades estimulantes que son 3 o 4 veces más fuertes que la levoanfetamina y esta actúa principalmente en el sistema del neurotransmisor dopamina. Las anfetaminas han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (THDA) y la narcolepsia, así como las metanfetaminas han sido aprobadas para el tratamiento del THDA y la obesidad aunque este último uso es muy limitado ²⁰.



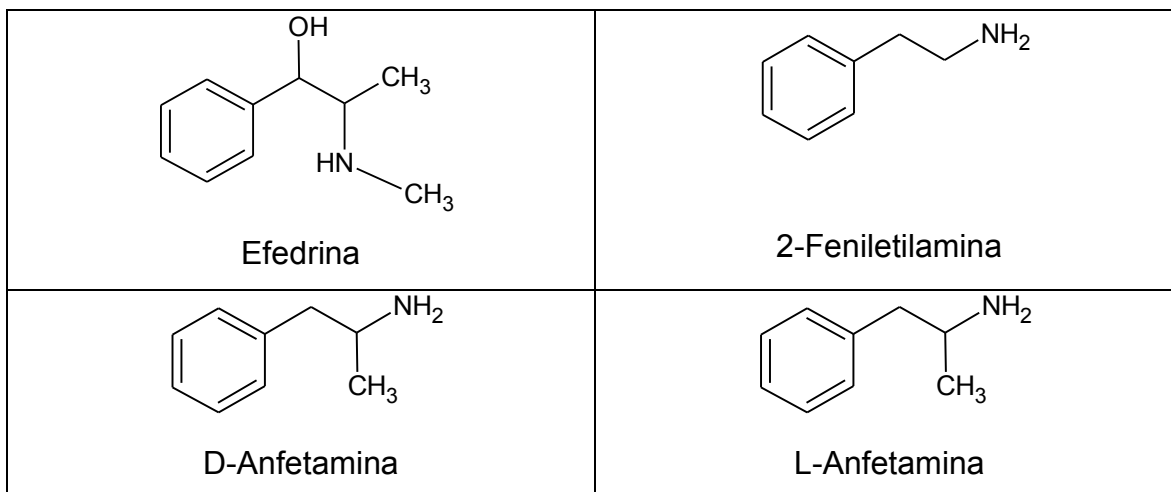


Figura7. Estructura de algunas β -feniletilaminas biológicamente activas. Tomada de Heal y colaboradores²⁵ Adaptada al español.

A pesar de que estas sustancias han resultado efectivas para el tratamiento de THDA tanto en niños como en adolescentes, estas han empezado a prescribirse como tratamiento para THDA y narcolepsia en adultos, lo cual aumenta considerablemente el periodo de exposición razón por la cual surge la necesidad de su estudio en un uso crónico. Es importante remarcar que desde el momento en que las anfetaminas fueron utilizadas por primera vez ha habido reportes de abuso por individuos cuyo objetivo es perder peso, aumentar la energía, posponer el sueño, aumentar el desempeño atlético o simplemente mejorar las actividades recreacionales sociales. Lo preocupante es que los medicamentos de venta con receta son de los que más se abusa, por lo tanto es muy importante que haya un mayor control médico en su dispensación, sin embargo, hay que tomar en cuenta que las anfetaminas prescritas constituyen solo una parte de los estimulantes ilícitos disponibles, pues algunas sustancias como las dextroanfetaminas pueden servir como sustratos para la manufactura de sustancias ilícitas como las metanfetaminas que pueden fumarse o inyectarse ¹⁴.



2.3. MODELO ALOSTÁTICO DE ADICCIÓN

La alostasis es el proceso para mantener la homeostasis en el organismo, en el contexto de las sustancias de abuso es el proceso de mantener el balance entre el sistema de motivación- recompensa, se ha propuesto que el sistema nervioso se adapta a la experiencia de dolor y placer después de una continua exposición con el fin de reducir la adaptación hedónica en la cual el cerebro se acostumbra a los estímulos placenteros, esto es llamado tolerancia y es la causa por la cual se necesita cada vez más de una determinada sustancia para obtener el mismo efecto. Durante el consumo de ciertas sustancias adictivas se observa un incremento en la cantidad extracelular de dopamina en el núcleo accumbens (también llamado núcleo acuminado) o bien cambios en los péptidos opiáceos, cuando dicha sustancia es retirada. Hay una disminución en la cantidad de neurotransmisores como dopamina, serotonina y GABA, lo cual produce ansiedad y estrés el cual se va haciendo más incómodo cuando los primeros ciclos comienzan a ser más largos, dicho modelo se muestra en la figura 8 en donde se resume la transición desde el reforzamiento positivo hasta el reforzamiento negativo característico de las sustancias de abuso. En este se indica la adicción y los resultados de una exposición repetida, así como los cambios en la habilidad para experimentar placer. Esta pequeña recompensa incrementa la preocupación con la sustancia y eventualmente la incapacidad de experimentar placer sin ella. Factores genéticos, ambiente, estrés y potencia pueden hacer más rápido o lento el proceso ¹⁸.

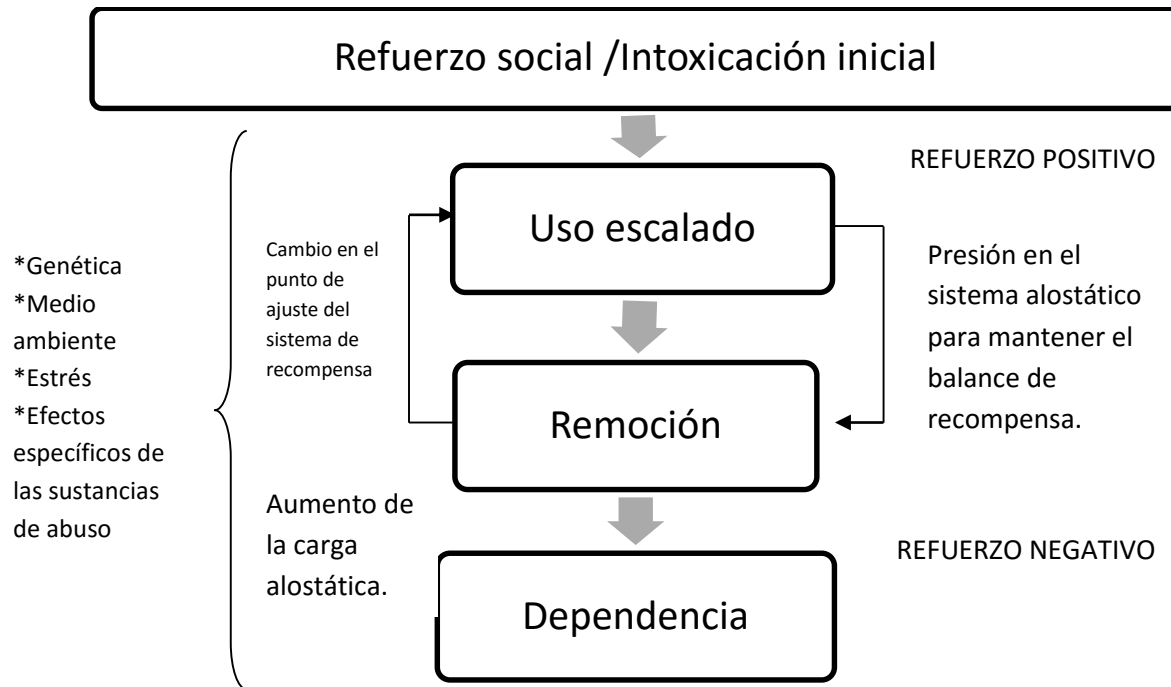


Figura 8. Modelo de adicción Tomado de Hildebrandt²⁰. Adaptación al español.



CAPÍTULO 3. EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

3.1. ESTEROIDES ANABÓLICO ANDROGÉNICOS

El abuso de EAA se caracteriza por la asociación simultánea de varios anabolizantes a dosis supra fisiológicas. Estas pueden llegar a ser entre 40 y 100 veces superiores a las terapéuticas, combinando tanto preparados inyectables como orales en el mismo tratamiento; la administración de dosis muy superiores a las fisiológicas induce a la aparición de efectos secundarios³. Con base en el tiempo de uso se ha reportado agresividad, conocida como “fuerza esteroidea” en un uso agudo, sin embargo, en un uso crónico se pueden observar daños permanentes a la salud, ya que estas sustancias tienen la capacidad de activar receptores androgénicos específicos a lo largo de diversas regiones cerebrales, por lo cual pueden estar involucrados en una gran variedad de funciones neuronales. Dichas sustancias pueden causar, entre otras cosas, psicosis, actividad criminal, violencia, suicidio, homicidio ^{25,26,15,19} hostilidad, pérdida de juicio, cambios de humor^{27,28}, síndrome de dependencia, e incluso el consumo de EAA puede servir como inicio para el consumo y dependencia a algunas otras sustancias psicotrópicas tales como cannabis, opioides y anfetaminas ^{29,30}. En estudios en ratas con exposición crónica al decanoato de nandrolona (usado en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal), se ha descubierto que hay alteraciones neurobioquímicas relacionadas al comportamiento de respuesta-recompensa ¹⁸, particularmente afectando los sistemas de opioides endógenos y dopamina aumentado directa o indirectamente los niveles de este neurotransmisor en el núcleo accumbens, así como los niveles de beta endorfinas las cuales estimulan el sistema nervioso provocando una sensación de bienestar físico, emocional, y euforia^{11,31}. Cabe mencionar que todos estos efectos son impredecibles e idiosincráticos incluso en estudios con animales y a pesar de que pueden usarse dosis muy altas estas no presentan un efecto tóxico en las células neuronales humanas^{32,33}.



De acuerdo con Clark y Henderson y Johansson y colaboradores ^{17,19}, hay diversos factores a considerar en el estudio de estas sustancias entre los que se encuentran:

1. **Las dosis:** hay una variación muy grande entre los efectos a dosis fisiológicas y supra fisiológicas.
2. **La variabilidad en la forma de administración,** ya que muchas personas que usan estas sustancias no administran solo una, sino una mezcla de ellas o de otras sustancias más para disfrazar los efectos, incluso administrando una sola sustancia el efecto de cada EAA en el organismo es diferente, por lo cual es necesario conocer el mecanismo de cada una de la sustancias en el cerebro ya que algunos cambios pueden llegar a ser reversibles.
3. **El tiempo de exposición,** ya que no es lo mismo un uso agudo en el que hay cambios en la regulación alostérica o acciones postraduccionales, que uno crónico en el que hay cambios en la regulación génica mediada por las vías de señalización clásicas de los receptores de estrógenos y andrógenos, por lo que en algunos de los estudios de laboratorio se manejan tiempos de exposición de 30 minutos a 6 meses.

Uno de los primeros efectos adversos que pueden presentarse cuando se administran EAA es el aumento de la agresividad, de hecho en la segunda guerra mundial estas sustancias fueron utilizadas por las tropas alemanas para aumentar el comportamiento agresivo de sus soldados^{5,33}. Se ha descubierto que este efecto varía tanto al género como al tipo de sustancia, sin embargo, este cambio está modulado por diversos sistemas neuronales utilizando arginina, vasopresina, serotonina y GABA.

Los efectos psicológicos son muy variados entre los que se encuentran:

Ansiedad: Hay diversas teorías ^{2,9,34} acerca de cómo el uso de estas sustancias puede provocar ansiedad, algunas de ellas plantean que los efectos ansiolíticos provienen de los metabolitos neuroesteroideos que son el producto del metabolismo de los EAA, los cuales inducen la modulación alostérica del receptor GABA A, así el aumento de ansiedad refleja el desarrollo de tolerancia a los efectos ansiolíticos



de estos compuestos. Sin embargo, el estudio ^{2,9,34} de los efectos ansiolíticos ha sido muy limitado pero los efectos observados en el sistema gabaérgico proveen una gran oportunidad de estudio.

Sistemas de recompensa: Se han hecho diversos estudios ^{25,34} en los que se muestra que a pesar de que los EAA no tienen efectos directos en el sistema de recompensa del cerebro, estos potencian los efectos de recompensa de otras sustancias como las anfetaminas debido a que afectan sistemas neuronales implicados en este.

Aprendizaje y memoria: Algunos otros estudios ^{35,36} también se han enfocado en los efectos de los EAA en la memoria y el aprendizaje en los cuales se encontró que en cuanto a la memoria, estas sustancias pueden tener la capacidad de mejorarla debido a sus propiedades anabólicas en la síntesis de proteínas aunque esta hipótesis tiene que ser comprobada experimentalmente.

Cambios fisiológicos en el cerebro, agresividad: El blanco principal de los esteroides son las regiones sensibles a los esteroides en el prosencéfalo, la hipófisis y el hipotálamo, los cuales expresan una gran cantidad de receptores esteroideos como los receptores de andrógenos, estrógenos y progesterona, que son altamente sensibles a los cambios en los niveles endógenos de los esteroides gonadales en la circulación, y a su vez regulan los comportamientos reproductivo y agresivo.

3.1.1. MECANISMOS DE ACCIÓN

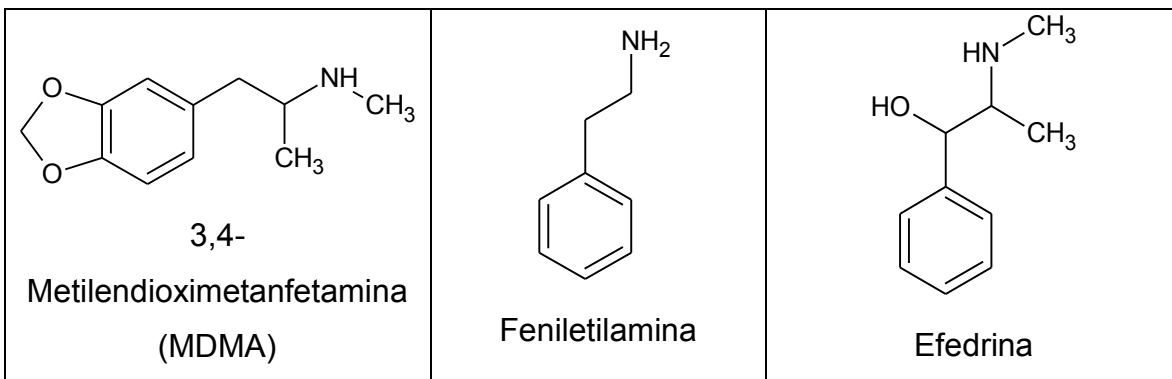
Hay otras regiones del cerebro que también se ven afectadas, como el sistema neuronal involucrado en la ansiedad en los sistemas de recompensa. Con base en la evidencia que se tiene hasta el momento los EAA son capaces de modular el sistema neuronal de diferente forma, la forma clásica andrógeno- receptor la cual provoca cambios en la transcripción de genes o bien en la vía no genómica en la cual se presenta una regulación alostérica de receptores específicos teniendo con ello diferentes efectos en el cerebro, entre los sistemas que se pueden ver afectados ^{17,19} están :



- Cambios en la cantidad de receptores androgénicos
- Receptores GABA_A
- Serotonina
- Dopamina
- Péptidos opiáceos del cerebro

3.2 ESTIMULANTES

De acuerdo a Berman ¹⁴ los estimulantes cuya estructura se ilustra en la figura 9, han ganado popularidad entre los atletas debido a su capacidad para incrementar tanto la energía como la concentración, así como para mejorar el rendimiento atlético y promover la quema de grasa. En el último estudio la Asociación Nacional Atlética Colegial reveló que el 5% de los atletas en todos los deportes habían usado anfetaminas, efedrina o ambas el año anterior. Los efectos agudos de este tipo de sustancias de abuso incluyen euforia, sentido de alerta, disminución del apetito, aumento en la actividad locomotora e hipertermia, mientras que el uso crónico puede traer efectos tales como: psicosis, agresividad y neurotoxicidad la cual se asocia a la liberación de glutamato (ácido glutámico), el cual es un neurotransmisor. Estos compuestos en particular tienen un gran potencial de abuso, debido a su propiedad de causar euforia y, al igual que en el caso de los EAA su uso se ha convertido en un gran problema mundial.



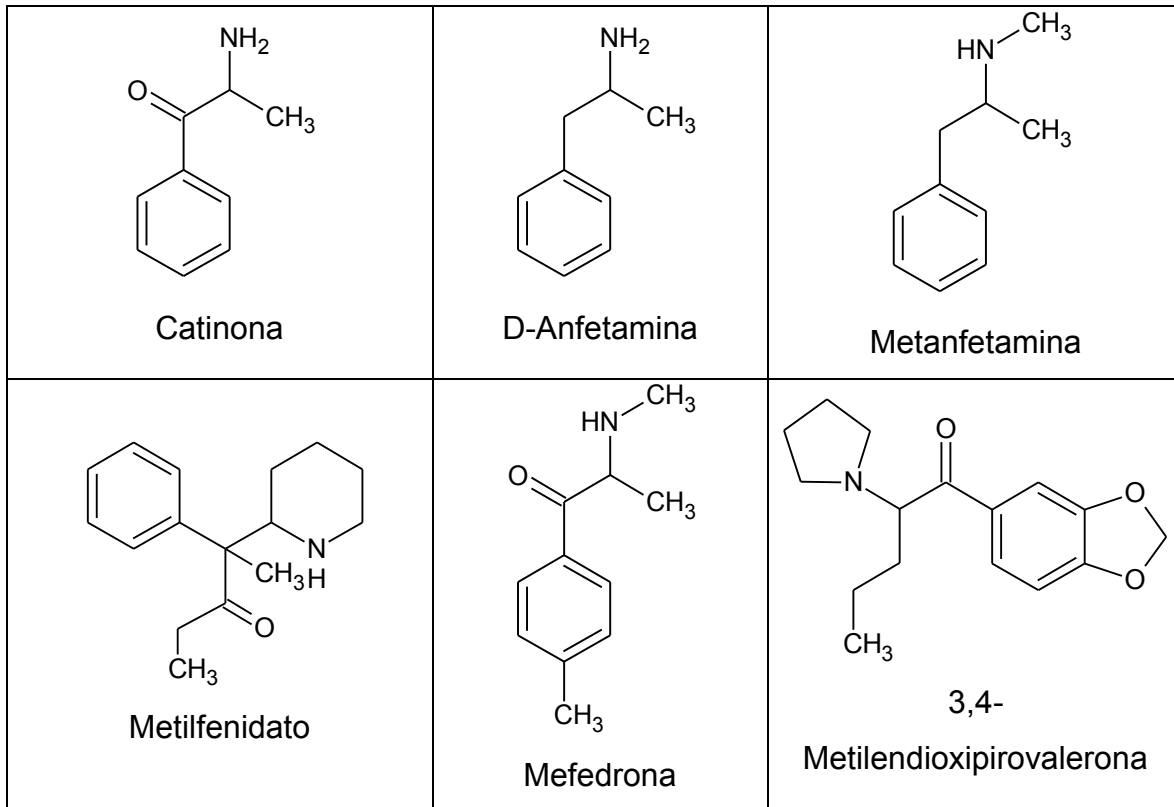


Figura 9. Estructura de algunas anfetaminas. Tomada de Sitte & Freissmuth³⁸. Adaptada al español

A pesar de que muchos de los pacientes usan anfetaminas de manera efectiva y segura hay algunos casos en los que la prescripción puede producir efectos psicológicos adversos incluyendo psicosis; un estudio reciente³⁷ estimó que una dosis de estos estimulantes puede provocar una respuesta psicótica en el 50 – 70% de los pacientes con esquizofrenia, mientras que esta se observa en un 30 % en esquizofrénicos que no presentan síntomas agudos.

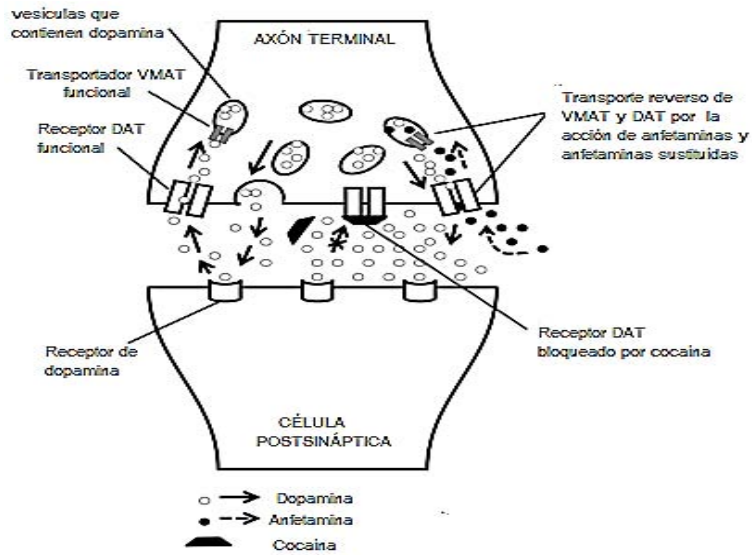


Figura 10. Efecto de las sustancias de abuso en la parte terminal de los axones presinápticos y células postsinápticas Tomada de Figueredo ⁴⁰ Adaptada al español

Las anfetaminas son sustrato para los transportadores asociados con el consumo de aminas biogénicas como la dopamina, norepinefrina y serotonina y su mecanismo de acción se basa en evitar la recaptura de neurotransmisores como se ilustra en la figura 10, en donde se observa el mecanismo de acción de la cocaína el cual es muy similar al de las anfetaminas, en esta se puede apreciar como hay un bloqueo en los receptores encargados de la recaptación de los neurotransmisores como la dopamina, aumentando así los niveles sinápticos de monoaminas haciéndolos más disponibles para el transporte inverso de los mismos y promoviendo la liberación de las vesículas de almacenamiento, con lo cual incrementa la neurotransmisión ^{38,39}.

Los efectos adversos de los estimulantes están asociados al sistema nervioso central como son los efectos psiquiátricos ¹⁵, en roedores se ha demostrado que puede haber una disminución en los marcadores de las terminales nerviosas para serotonina y dopamina, modificando así los niveles de estos neurotransmisores, sus metabolitos y enzimas biosintéticas, receptores y transportadores en un uso crónico aunque también pueden causar astrogliosis; las metanfetaminas por otra parte,



causan degeneración en los axones, algunos estudios ^{37,40} han demostrado que los efectos más severos de las anfetaminas son sobre las terminales de dopamina en el cuerpo estriado, mientras que en el núcleo accumbens(o núcleo acuminado), el bulbo olfatorio, la corteza prefrontal y el hipotálamo hay efectos mínimos que incluso pueden llegar a no presentarse debido a la cantidad de transportadores de dopamina que hay en cada parte del cerebro.

Por otro lado la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) difiere de las metanfetaminas, ya que estas últimas son neurotóxicos altamente selectivos para las terminales de los transportadores de serotonina en múltiples áreas del cerebro, aunque también pueden causar una baja en los niveles de dopamina. Estos compuestos son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica para alcanzar los sitios de acción primarios del cerebro; la administración aguda produce un amplio rango de cambios en el comportamiento, los cuales son dosis dependientes y pueden incluir excitación, anorexia, hiperactividad, euforia y con ello el abuso de dicha sustancia. Muchos de estos efectos son considerados limitados por el tiempo, ya que pueden curarse rápidamente al evitar la exposición a estas sustancias. Algunos otros efectos pueden ser la depresión psicomotora, alucinaciones y discapacidad cognitiva, lo cual puede darnos un indicio de que los efectos son a causa de la acción de estas sustancias sobre los neurotransmisores dopamina y norepinefrina. Después de una administración crónica se genera tolerancia ¹⁴. La toxicidad de las anfetaminas envuelve por lo menos 3 eventos en la administración aguda de estas sustancias como son:

1. El incremento intracelular y extracelular de dopamina.
2. Aumento extracelular de glutamato.
3. Hipertermia (en la cual se establecen los efectos de la temperatura en la modificación de los niveles de algunos neurotransmisores, como la dopamina promoviendo las reacciones enzimáticas y no enzimáticas iniciadas por el efecto de las anfetaminas, metanfetaminas y MDMA así estas reacciones pueden interactuar con otros mediadores como el glutamato el cual interviene en el estrés oxidativo).



Mientras que el uso crónico involucra ³⁹:

Estrés oxidativo: Cuyo mecanismo, en el caso de las metanfetaminas se basa en el aumento de los niveles de dopamina por la ruptura de vesículas con neurotransmisores, esto conlleva a una sobreproducción de los metabolitos tóxicos de estas sustancias incluyendo quinonas y radicales libres, mientras que en el caso de las MDMA se observa neurotoxicidad solo en las terminales de los transportadores de serotonina, lo cual podría deberse a la formación de especies reactivas de oxígeno derivadas de la dopamina generadas en este lugar, o bien la aparición de metabolitos tóxicos derivados de la oxidación de la serotonina.

Excitotoxicidad: Es una sucesión de eventos que incluyen el aumento en la liberación de glutamato y activación de sus receptores, el incremento en los niveles intracelulares de calcio, activación de las enzimas dependientes de calcio, generación de radicales libres y óxido nítrico, activación de las vías de apoptosis, fallas en los organelos celulares, ruptura de proteínas citoesqueléticas y daño en el DNA.

La neurotoxicidad por metanfetaminas es mediada por las terminales del cuerpo estriado causando en este lugar el aumento de glutamato, por lo cual la toxicidad puede atenuarse utilizando agonistas del receptor metabotrópico de glutamato 5 o inhibidores de la óxido nítrico sintasa. Las metanfetaminas inducen la ruptura de los microtúbulos asociados a las proteínas tau así como de la espectrina (proteína citoesquelética). En el caso de la MDMA el mecanismo se lleva a cabo por los procesos de nitración de las proteínas asociadas a las terminales de dopamina y serotonina.

Disfunción mitocondrial: Dosis tóxicas de metanfetaminas inhiben el transporte mitocondrial de electrones en el cuerpo estriado y otras zonas del cerebro que contengan dopamina. La MDMA puede además de esto causar estrés oxidativo en la mitocondria y deleciones en el DNA mitocondrial, estos mecanismos pueden interactuar entre sí y provocar un aumento en las consecuencias contribuyendo a la gran toxicidad a largo plazo.



Con base en los mecanismos anteriores, se puede establecer que no solo se produce un daño en los cuerpos celulares, si no que se inicia un proceso neurodegenerativo de mismos en diferentes áreas cerebrales lo cual puede llegar a producir la muerte celular ¹⁴.

3.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Hay diversos mecanismos por los cuales los estimulantes pueden causar daños graves en el sistema nervioso central, ya que actúan sobre el sistema meso límbico dopaminérgico, especialmente en su porción terminal la cual se encarga de mediar tanto las propiedades estimulantes como las de refuerzo de las anfetaminas. Estas sustancias son unas de las más potentes sustancias simpaticomiméticas, las cuales producen su efecto incrementando los niveles sinápticos de aminas biogénicas tales como la dopamina, norepinefrina y serotonina a través de múltiples mecanismos. A pesar de que las anfetaminas tienen la capacidad de unirse a todos los transportadores de monoaminas sus efectos estimulantes se dan principalmente a través de la dopamina, por lo cual dependen de su transportador (TDA), las anfetaminas impiden que se elimine el neurotransmisor del espacio sináptico y facilitan el movimiento inverso de dopamina donde la dopamina citoplásmica pasa al espacio extracelular; las anfetaminas también interrumpen el almacenamiento vesicular de dopamina permitiendo que se acumule en el citoplasma y finalmente inhiben la producción de enzimas de degradación (MAO-A, MAO-B) esto promueve la acumulación de monoaminas las cuales pueden pasar al espacio sináptico, otro mecanismo molecular indica que las anfetaminas median la liberación de monoaminas, esto incluye fenómenos de difusión y transporte tipo canal¹⁴.

3.2.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA NEUROTOXICIDAD

El mecanismo por el cual las anfetaminas inducen neurotoxicidad no ha sido completamente elucidado. Se sugiere que altos niveles citoplásmicos de dopamina están asociados con la interrupción del almacenamiento vesicular, generando una



acumulación de especies reactivas de oxígeno así como estrés oxidativo lo cual contribuye al daño en las terminales nerviosas ¹⁴.

3.2.1.2. DAÑOS EN EL CEREBRO CAUSADOS POR EL ABUSO DE ANFETAMINAS

El abuso crónico de metanfetaminas puede llevar a anormalidades químicas cerebrales, lo cual incluye un mal funcionamiento y cambio en la estructura principalmente en el cuerpo estriado de los ganglios basales, la cual es la región del cerebro con la mayor concentración de dopamina causando con ello déficit en TDA así como de tirosina hidrolasa.

No se sabe si hay alteraciones similares en el sistema dopaminérgico si se recibe esta sustancia por un largo periodo de tiempo ya que con los modelos animales solo se han hecho experimentos de hasta 4 semanas en los que se observan pérdidas cognitivas y motoras¹⁴.

3.3. COMBINACIÓN

Como ya se mencionó, los EAA son las sustancias de abuso preferidas por los deportistas, sin embargo, estas comúnmente se usan con otras sustancias de abuso, el inicio del uso concomitante de EAA con otras sustancias se debe a que en muchos de los casos estos compuestos aumentan los efectos e incluso los enmascaran, para lo cual se usan no solo drogas sino también hormonas, alcohol y suplementos nutricionales lo cual hace aún más complicado el tratamiento de los efectos adversos. Estas sustancias se dividen en 13 categorías como se ilustra en la tabla 1:



Tabla 1. Sustancias utilizadas para mejorar el rendimiento atlético. Tomada y modificada de Dawson ⁵Adaptada al español.		
Categoría	Ejemplos	Uso no clínicos
Esteroides anabólico androgénicos	Boldenona, clostebol, danazol*, drostanolona, epitioestanol, etiloestrenol*, fluoximesterona*, formebolona, furazabol*, mepioteestano, mesterolona, metandienona*, metenolona, metiltestosterona*, nandrolona, noretandrolona*, oxabolona, oxandrolona*, oximetolona*, prasterona, quinbolona, stanolona, stanozolol*, testosterona y trenbolona.	Mejorar el rendimiento atlético Aumentar la agresividad. Aumentar la masa muscular y la fuerza.
De actividad 'Protectora'	Tamoxifen, gonadotropina coriónica humana (hCG); ketoconazol shampoo.	Evitar la ginecomastia Evitar el encogimiento testicular posterior al uso de EAA Evitar el patrón de calvicie masculino
Hormonas anabólicas polipeptídicas	Insulina, hormona del crecimiento.	Aumentar la masa muscular y prolongar la resistencia al ejercicio
Estimulantes.	Anfetaminas, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, cafeína, cafeína/efedrina/aspirina mix ('T5'), tiroxina, triiodotironina y clenbuterol.	Pérdida de peso
Diuréticos	Furosemida, bumetanida, espironolactona ácido etacrínico	Pérdida de peso Aumento en la definición de los músculos antes de alguna competencia Enmascaramiento
Agentes deshidratantes	Glicerol	Aumento en la definición de los músculos
Analgésicos	Hidroclorato de nalbufina (nubaina). (El abuso de esta sustancia puede llevar a una adicción a la heroína la cual es más fácil de obtener)	Reducir o aliviar el dolor muscular



Tabla 2. Sustancias utilizadas para mejorar el rendimiento atlético. Continuación		
Categoría	Ejemplos	Uso no clínicos
“Endurecedores”	Aminoglutetamida.	Aumento de la masa muscular y definición.
Impulsores de sangre	Eritropoyetina (EPO), fluorocarbono, hemoglobina recombinante.	Aumento en el transporte de oxígeno para mejorar la resistencia atlética.
Hipoglucemiantes orales	Metformina, gliclazida.	Liberación de insulina
Estimuladores de la hormona del crecimiento:	L-dopa, ácido gamma amino butírico (GABA altos niveles de conversión GHB).	Aumentar la masa muscular y prolongar la resistencia al ejercicio. Usados también para el insomnio la ansiedad sexual e inhibición, tranquilizante e inductor de euforia.
“Bomba muscular”	Alprostadil (caverject).	Es usado en fisicoculturismo ya que causa que los grupos de músculos se hinchen
Agentes enmascarantes	Probenecid, epitestosterona.	Enmascaramiento

Se ha encontrado una relación estrecha entre el consumo ilícito de EAA y el uso de otras sustancias como los opioides, ya que el consumo de EAA puede potenciar los sistemas opioides centrales, así como indudablemente actúa en otros muchos sistemas de neurotransmisores no opiáceos incluyendo el de serotonina y GABA, influyendo así en los efectos de otras sustancias de abuso como los estimulantes, lo cual no solo sirve como entrada al uso ilícito de otras sustancias, sino también la dependencia al poliuso de las mismas ^{33,10}. Puede ser que los EAA por sí mismos no alteren la actividad neuronal pero modifiquen de alguna manera circuitos neuronales involucrados en el sistema de recompensa que hagan al cerebro más sensible a los efectos de otras drogas; un mecanismo como este podría explicar porque se potencian los efectos de las anfetaminas en los sistemas de recompensa indicando que los consumidores de EAA son más propensos a abusar de otro tipo de sustancias.



Unos de los estimulantes más usados son las anfetaminas, sensibilizan a los consumidores al uso de este tipo de sustancias, aunque también son consumidas junto con los EAA debido a su capacidad para quemar grasa y mejorar el desempeño deportivo y el cognitivo en algunos casos¹⁰.

En cuanto a los efectos adversos en el cerebro, no hay estudios que indiquen las consecuencias del uso simultáneo de EAA y compuestos anfetamínicos, sin embargo, ambas sustancias presentan, después de un uso crónico, algunos efectos como psicosis e incremento de la agresividad, lo cual puede ser indicativo de que al administrar ambos podría haber un efecto sinérgico en el organismo, incluso los estimulantes como las anfetaminas poseen muchas similitudes en el sistema de recompensa, así como los efectos psiquiátricos secundarios asociados con el abuso de EAA ^{34,41}.



CAPITULO 4. EFECTOS EN EL CORAZÓN

4.1. ESTEROIDES ANABÓLICO ANDROGÉNICOS

Muchos casos clínicos han ligado sus efectos adversos en el corazón con el abuso de EAA en atletas jóvenes, estos eventos incluyen infarto al miocardio, muerte cardiaca súbita, fibrilación ventricular, fibrilación atrial, enfermedad coronaria prematura, enfermedad isquémica del corazón,⁴² desarrollo de cardiomiopatía dilatada y taponamiento cardiaco; el entrenamiento de resistencia crónico como el levantamiento de pesas y el fisicoculturismo puede causar cambios estructurales en el ventrículo izquierdo, incluyendo el aumento en el espesor de la pared, dichos cambios son más evidentes en los fisicoculturistas ya que el tipo de ejercicio de estos atletas aumentan el volumen sistólico y la salida cardiaca en un grado mayor que el de otros atletas ⁴³.

4.1.1. EFECTOS

El uso de EAA está relacionado con problemas cardiovasculares, los más importantes son los cambios en las fracciones de lipoproteínas, el incremento en los niveles de triglicéridos, cambios en el miocardio como el aumento en la masa del ventrículo izquierdo o la miocardiopatía dilatada, incremento en las concentraciones de muchos factores de coagulación, hiperinsulinemia y disminución de tolerancia a la glucosa. A pesar de que estos efectos varían significativamente entre los diferentes tipos y dosis de EAA, así como entre individuos, todos estos son completamente reversibles, con excepción de los cambios en el miocardio, después de varios meses de haber dejado de ser administradas dichas sustancias^{21,44}.

4.1.1.2. ESTEROIDES ANABÓLICO ANDROGÉNICOS Y NIVELES ANORMALES DE LIPOPROTEINAS PLASMÁTICAS

El abuso de EAA ha estado ligado con niveles anormales de lipoproteínas plasmáticas, ya que muchos estudios ^{45,46} sugieren que el abuso de estas sustancias en atletas aumenta los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un rango de 20 a 70% debido a que degradan las lipoproteínas por la vía lipolítica, los perfiles en los que las LDL(lipoproteínas de baja densidad) es mayor



que la HDL (lipoproteínas de alta densidad) son generalmente encontrados en aquellos que tienen un mayor riesgo de enfermedades coronarias¹⁶. Afortunadamente, estos efectos parecen ser reversibles y pueden normalizarse hasta 5 meses después de haber dejado de administrar dichas sustancias.

4.1.1.3. ESTEROIDES ANABÓLICO ANDROGÉNICOS E INFARTO AL MIOCARDIO Y MUERTE SÚBITA

Se ha ligado el consumo de EAA con síndromes coronarios agudos, infartos al miocardio y arritmias ventriculares, se piensa que el abuso de EAA puede causar isquemia cardiaca por la exagerada demanda de oxígeno en el punto crítico del ejercicio, aunque debido a la falta de cuidado en los experimentos con animales estos mecanismos aún no han sido completamente descifrados⁴⁷.

4.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción fisiológicos y farmacológicos en la estructura y función vascular no se han elucidado aún por completo, sin embargo, los EAA se unen a los receptores androgénicos en el corazón y la mayoría de las arterias, los niveles fisiológicos de hormonas, como la testosterona pueden tener un efecto benéfico en las arterias coronarias, debido a la liberación endotelial de óxido nítrico, así como la inhibición del tono del músculo liso vascular. Estudios en animales ^{48,49} han mostrado que el abuso de EAA pueden revertir la respuesta vasodilatadora y promover el crecimiento del tejido cardiaco, lo cual puede verse a largo plazo en hipertrofia y miocardiopatía seguidos por muerte celular; estos efectos son mediados por receptores de membrana y las cascadas de segundos mensajeros los cuales aumentan la cantidad de calcio intracelular afectando la permeabilidad mitocondrial lo cual conduce a la liberación de factores apoptogénicos tales como: el holocitocromo C, factor inductor de apoptosis y la caspasa 9. Por lo anterior los EAA han sido asociados con la muerte cardiaca súbita sin presentar trombosis coronaria o aterosclerosis ⁴⁷.



4.2. ESTIMULANTES

El corazón es un blanco para muchos compuestos químicos prescritos y no prescritos ⁴⁰, lo cual puede causar diferentes efectos somáticos, en el caso de las anfetaminas se pueden tener como efectos adversos en el corazón incremento en el pulso, taquicardia, hipertensión, infarto al miocardio, derrame cerebral ^{15,50}, y la muerte. Estos efectos de la administración de anfetaminas son predominantemente aquellos en los que interviene la estimulación adrenérgica ⁵¹.

Por otro lado el consumo de MDMA puede traer consigo efectos como dilatación del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, miocarditis junto con infiltrados inflamatorios y áreas de necrosis.

4.2.1. MECANISMO DE LA CARDIOMIOPATÍA DILATATIVA

Las anfetaminas están relacionadas con las aminas biogénicas (dopamina, serotonina y catecolaminas) por su estructura, este mecanismo no es claro, sin embargo, puede estar involucrado en el sistema adrenérgico el funcionamiento normal de los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina en el axón presinápticos, la cocaína la cual funciona como transportador antagonista al igual que las anfetaminas incrementa la cantidad intracelular de dopamina y norepinefrina uniéndose a los transportadores de dopamina y bloqueando la recaptación de neurotransmisores, así como permitiendo la acción reversa de los transportadores de dopamina y el transporte de monoaminas y anfetaminas sustituidas, lo cual causa un aumento en la cantidad de neurotransmisores disponibles para que se lleve a cabo la sinapsis. Los efectos de este mecanismo son variados y pueden iniciar solo con taquicardia la cual induce miocardiopatía o crisis hipertensivas recurrentes, y posteriormente esto puede llevar a una falla ventricular izquierda, aunque cabe mencionar que una abstinencia y una terapia estándar contra la miocardiopatía pueden mejorar el funcionamiento cardíaco.



4.2.2 MECANISMO DE LA MIOCARDIOPATÍA PRODUCIDA POR EL CONSUMO DE MDMA

El MDMA es metabolizado a catecoles que pueden someterse a un ciclo de oxidación- reducción produciendo especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo cual sugiere que el potencial mecanismo involucrado en la miocardiopatía es producido por el estrés oxidativo, así como por la estimulación catecolaminérgica ^{52,40}.

4.3. COMBINACIÓN

Como en el caso del sistema nervioso los efectos tanto de EAA como de los compuestos anfetamínicos por separado están bien documentados, sin embargo, poco se sabe acerca del uso concomitante de estas sustancias ⁴². Es claro que ambos tienen efectos adversos en común, tales como miocardiopatía, infarto al miocardio, enfermedades coronarias y fibrilación ventricular, con lo cual se puede inferir que el uso agudo y simultáneo de estas sustancias producen una potenciación de los efectos y, aunque la mayoría son reversibles una vez pasando un periodo de abstinencia, el uso de ambas podría hacer más difícil este proceso, e incluso desencadenar algunas otras enfermedades derivadas de estas patologías. Poco se sabe hasta el momento de los efectos agudos por separado y prácticamente nada de los efectos crónicos en el corazón, lo cual implica la necesidad de estudios que reporten los efectos a largo plazo.



CAPITULO 5. EFECTOS EN EL HÍGADO

5.1. ESTEROIDES ANABÓLICO ANDROGÉNICOS

Pocos estudios han estado encaminados al potencial hepatotóxico de los EAA, sin embargo, se ha observado que en el tratamiento de la anemia donde se utiliza oximetolona para estimular la eritropoyesis puede traer consigo disfunción hepática (aunque es muy raro que esta enfermedad se presente en personas sanas), hepatotoxicidad⁵³, peliosis hepática, carcinoma hepatocelular, adenomas hepáticos, colestasis e ictericia^{54,10,3}, aunque al igual que en el caso del corazón los efectos desaparecen al suspender su uso^{22,5}.

Entre los efectos adversos asociados al uso de EAA el más común es la aparición de adenomas hepáticos, los cuales son tumores que, si bien son benignos, necesitan una intervención quirúrgica en caso de que haya disfunción hepática esto debido a que los EAA orales como el stanozolol pueden inducir proliferación de las células del hígado, el único inconveniente de que estos adenomas permanezcan en el cuerpo es que es difícil diferenciarlos de los carcinomas hepatocelulares además de que tienen el potencial de convertirse en uno de ellos⁵⁵.

5.2. ESTIMULANTES

El uso de estas sustancias han estado asociado a algunos reportes de hepatotoxicidad, esto debido a que muchas veces este efecto adverso puede pasar desapercibido, ya que varía desde ser asintomático hasta la presencia de una falla hepática aguda; para revertir este problema es necesario llevar a cabo un trasplante de hígado y no solo suspender su uso. A nivel histológico la hepatotoxicidad puede manifestarse como cambios en la grasa microvesicular y necrosis hepática pequeña o masiva. En el caso del consumo de metanfetaminas también puede presentarse angiitis necrosante caracterizada por pancreatitis severa, falla renal, hipertensión, edema pulmonar y neuropatía⁵⁶.



5.2.1. MECANISMO DE HEPATOTOXICIDAD

Aunque el mecanismo por el cual causan hepatotoxicidad no ha sido elucidado por completo se sabe que hay una reducción en la cantidad de glutatión, lo que expone a los hepatocitos a un daño oxidativo, a parte de la hepatotoxicidad puede haber otros efectos indirectos atribuidos al consumo de estas sustancias los cuales pueden causar lesiones celulares ⁵⁷. Cuando las mitocondrias hepáticas comienzan a funcionar de manera anormal se genera peroxidación lipídica, lo cual sucede cuando se consume cocaína, aunque es interesante que la cocaína en exceso tenga casi los mismos efectos clínicos que las anfetaminas.

5.3. COMBINACIÓN

Se ha mostrado que el riesgo de daño hepático aumenta por enfermedades hepáticas previas o bien por el uso simultáneo de EAA y otras sustancias, en especial las anfetaminas que tienen efectos adversos en común tales como falla renal y hepatotoxicidad; dependiendo de qué tan severos son los efectos, estos pueden llegar a ser reversibles ⁵⁵, aunque es difícil predecir si habrá un efecto sinérgico al combinar estas sustancias, así como la posibilidad de volver estos daños irreversibles.



CAPITULO 6. OTROS TEJIDOS

6.1. ESTEROIDES ANABÓLICO ANDROGÉNICOS

El uso de EAA ha sido asociado con un amplio rango de complicaciones somáticas como son ^{58,5,50,3}:

- Efectos en la piel tales como acné severo o abscesos en el sitio de inyección y estrías.
- En el sistema reproductor se observa una disminución en la fertilidad, disfunción sexual, atrofia testicular, disminución de la espermatogénesis, ginecomastia, hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata alargamiento del clítoris, incremento en la libido e irregularidad menstrual.
- En el sistema músculo esquelético hay un riesgo de cierre prematuro de las epífisis en niños y ruptura de ligamentos por la alteración en la estructura del colágeno. El consumo excesivo de hormona del crecimiento puede producir incluso acromegalia.
- En el caso del sistema endócrino, el hipogonadismo hipogonadotrópico es inducido por la inhibición del hipotálamo y la glándula pituitaria.
- Pérdida de cabello, engrosamiento de la voz e hirsutismo.
- Por otra parte el riesgo de las inyecciones son el trauma directo o indirecto a los nervios y al tejido blando.

6.2. ESTIMULANTES

Por otro lado en el uso de estimulantes se ha observado que la mayoría de los efectos están relacionados con el cerebro y el corazón, aunque también se han reportado algunos no tan graves como náuseas, vómitos, calambres abdominales, exacerbación de tics motores ³⁸, alteración del sueño y del apetito ⁵⁹ e incluso efectos en el crecimiento ⁶⁰.



6.3. COMBINACIÓN

En cuanto al uso combinado no hay nada reportado en la literatura acerca de efectos adversos en otros tejidos, por lo cual sería importante el desarrollo de estudios que ayuden a determinarlos ya que observamos que simplemente el uso de esteroides tiene no solo efectos en la piel, sino también en el sistema reproductor, musculo esquelético, óseo y endócrino los cuales podrían exacerbarse en un uso simultáneo con compuestos de tipo anfetamínico



CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

En este trabajo se han visto los efectos más estudiados de los EAA y las anfetaminas por separado, con base en los efectos adversos en común se establecieron cuáles podrían potenciarse si las dos sustancias se administran simultáneamente, ya que no hay estudios que indiquen las consecuencias del uso simultáneo de EAA y compuestos anfetamínico, esta falta de datos acerca de los efectos adversos que conlleva el uso concomitante da una oportunidad de estudio para poder entender mejor los procesos involucrados y las razones biológicas que llevan a estos efectos adversos tan variables.

Algunos de las oportunidades de estudio toxicológico son:

- Los mecanismos por los cuales los EAA producen efectos ansiolíticos por alteraciones en el sistema Gabaérgico.
- El mecanismo por el cual las anfetaminas inducen neurotoxicidad.
- Determinar si hay alteraciones similares a las de los EAA en el sistema dopaminérgico en un consumo crónico de anfetaminas.
- Los mecanismos por los cuales el consumo de EAA induce al consumo de otras sustancias opioides.
- Los mecanismos de acción fisiológicos y farmacológicos de los EAA en la estructura y función vascular.
- El potencial hepatotóxico de los EAA y las anfetaminas.
- Y por supuesto los efectos de todas estas sustancias en su conjunto tanto en un uso agudo como en un uso crónico.



Los estudios de las consecuencias negativas del abuso de estas sustancias tanto en la salud como en la sociedad han sido poco estudiados debido a las dificultades que se presentan, algunas de estas son:

- Lo complicado de separar los efectos de las sustancias psicoactivas de los causados por el uso de EAA, una razón para llevar a cabo este estudio es la necesidad de saber qué pasa en la administración de ambas sustancias al mismo tiempo ya que si en la administración simultánea de diferentes tipos de EAA se observan diferencias significativas en los efectos adversos una mayor diferencia se espera en una administración concomitante de dos o más sustancias diferentes.
- El tráfico ilegal de EAA también representa un problema en el estudio, ya que muchas veces estos se encuentran alterados con impurezas cuyos efectos, tanto solos como administrándose simultáneamente con otras sustancias son totalmente desconocidos.
- Las implicaciones éticas que limitan los estudios a efectos agudos,^[3] siendo los efectos crónicos los más alarmantes en este tipo de sustancias debido a que estas son utilizadas en el tratamiento de enfermedades por largos periodos de tiempo.

Si bien podrían realizarse estudios en animales tomando en cuenta todas las limitaciones que se tienen, actualmente con el desarrollo de nuevas tecnologías hay diversas alternativas, las cuales podrían indicar o al menos dar un indicio de cuáles serían los efectos adversos de la administración de dos o más sustancias a partir de los efectos que estas tienen en el cuerpo al administrarse individualmente, algunos de los modelos de simulación que se utilizan son aquellos que toman en cuenta la variación de los parámetros fármaco-cinéticos y las concentraciones plasmáticas de ciertas sustancias a través del tiempo simulando los procesos que van, desde la distribución hasta el aclaramiento utilizando la extrapolación *in vitro*-

[3] Algunas de las implicaciones éticas son la experimentación con humanos, el uso excesivo que se necesitaría de animales de laboratorio, o bien negar tratamiento en pacientes que presentan algún efecto adverso agudo para seguir la investigación hacia los efectos crónicos.



in vivo (IVIVE) y otros modelos fármaco-cinéticos basados en procesos fisiológicos(PBPK) en los cuales se divide el cuerpo en compartimentos con propiedades específicas, estos utilizan parámetros fisiológicos que describen los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y excreción para predecir el comportamiento fármaco-cinético completo. Estos modelos no solo toman datos experimentales, sino que también los combinan con información genética, fisiológica y demográfica de diferentes poblaciones lo cual es de gran utilidad ya que muchos de los efectos de las sustancias estudiadas son idiosincráticos.

Aunado a la experimentación y los modelos de simulación que ayudarían a conocer los diferentes efectos adversos que pueden presentarse, hay diversas cosas que pueden hacerse para disminuir las consecuencias tan graves de este creciente problema; el primero y el más importante sería la elaboración y el diseño de estudios para que las personas observen los diversos efectos adversos que pueden presentarse en el consumo de estas sustancias cuando son administradas junto con algunas otras, con el fin de que la población en general esté consciente de los riesgos potenciales no solo en un uso agudo, sino también a largo plazo. Con esta información incluso los entrenadores podrían alentar a los deportistas a evitar el consumo de estas sustancias.

En cuanto al antidoping es necesario el desarrollo de nuevas técnicas analíticas ya que los agentes de dopaje son cada vez más variados y complejos pensando en la forma de que sean invisibles a las pruebas existentes, tal es el caso del dopaje genético en el cual se introducen genes artificiales que modifiquen la expresión génica haciendo las pruebas de antidoping convencionales poco a poco inefectivas. La mayoría de las pruebas actuales son inmunoensayos donde algunos compuestos químicos comerciales llamados reactivos actúan al unirse con las sustancias a detectar o a sus metabolitos en la orina, produciendo una reacción medible por el examinador, de esta manera es posible detectar la presencia de estas sustancias o sus metabolitos en la orina, cabello y líquido oral, lo cual tiene como principal problema el tiempo de cobertura de dichas sustancias y sus metabolitos en los fluidos.



Muchos de los efectos adversos asociados al consumo de estas sustancias pueden revertirse simplemente con suspender el uso de estas, para lo cual los entrenadores, padres y la población en general deben estar al tanto de los signos y síntomas del abuso de estas sustancias incluyendo tanto los cambios físicos como los psicológicos, con el fin de evitar que estos efectos se agraven en un uso crónico, para esto es necesario que se lleve a cabo un control en lugares como gimnasios para evitar la distribución desmedida de este tipo de sustancias e informar a los entrenadores acerca de algunas alternativas más seguras como una alimentación óptima y la confianza en sus habilidades naturales. También sería importante que en conjunto con otras disciplinas se desarrollaran protocolos enfocados en el tratamiento y prevención del uso de estas y no sólo en las sanciones.

CONCLUSIONES

A lo largo del trabajo se encontró que no hay estudios que indiquen las consecuencias del uso simultáneo de EAA y compuestos anfetamínicos, sin embargo, se buscaron diversos artículos para poder proponer los efectos en conjunto de estas sustancias, en ellos se encontró que los efectos adversos pueden ser diversos y extremadamente variables ya que pueden ir desde efectos adversos comunes a diversas sustancias, como vómito o náuseas hasta la muerte, lo cual dificulta la realización de estudios, otro de los puntos importantes es el consumo de sustancias para mejorar el desempeño deportivo el cual ha crecido de manera alarmante, no solo en deportistas de élite, sino en usuarios comunes en busca de aceptación y reconocimiento. Mucho se ha estudiado acerca de los diversos efectos adversos de estas sustancias por separado, lo cual ha llevado a los deportistas a contrarrestarlos con el consumo de otro tipo de sustancias de abuso, o bien utilizar sustancias que complementen los “beneficios” que buscan, entre estos compuestos se encuentran las anfetaminas que en el ámbito deportivo ayudan a la pérdida de peso mediante la quema de grasa y el aumento de la concentración. Uno de los mayores obstáculos para disminuir el uso desmedido de estas sustancias es la poca información con la que se cuenta acerca del uso simultáneo,



ya sea de diferentes EAA o de EAA con otro tipo de sustancias, y esto se debe a la dificultad que trae el llevar a cabo este tipo de estudios y a la variabilidad de resultados entre género, edad, tiempo de consumo y sustancia; aunado a esto se encuentran las falsas creencias y pensamientos de las personas acerca del tema.

Otro de los factores que aumentan el consumo es la percepción del cuerpo ideal, la mala información entre consumidores de EAA y el mercado ilícito, es lo anterior que hace que los deportistas no presenten ansiedad inicial al consumir estas sustancias ni estén realmente conscientes del daño que pueden causarles en el organismo, pues piensan que estos pueden ser evitados con la administración de otras sustancias. Si bien los atletas de élite viven en un entorno donde hay “información” acerca del uso de estas sustancias, hay otros grupos en la sociedad quienes necesitan información con el fin de poder realizar una decisión informada evaluando riesgos y beneficios y no utilizar estas sustancias solo porque los atletas las utilizan.

Con lo anterior queda claro que es necesario el conocimiento de los efectos adversos de estos agentes en su conjunto, para lo cual podrían realizarse estudios en animales y con estos datos hacer uso de las herramientas informáticas que predigan el comportamiento farmacocinético de estas sustancias y su combinación en el cuerpo para con ello poder establecer qué efectos adversos podrían estar asociados, sin embargo, los estudios y descubrimiento en pacientes sanos podrían representar solo la punta del iceberg comparado con el daño que pueden causar realmente debido a la variabilidad de efectos, los cuales son prácticamente únicos para cada persona.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bowers, L. D. Athletic drug testing. *Clin. Sports Med.* **17**, 299–318 (1998).
2. Wood, R. I. Reinforcing aspects of androgens. *Physiol. Behav.* **83**, 279–289 (2004).
3. García, F. Implicaciones andrológicas del abuso de esteroides androgénicosanabolizantes. *Rev. Int. Androl.* **9**, 160–169 (2011).
4. Birzniece, V. Doping in sport: effects, harm and misconceptions. *Intern. Med. J.* **45**, 239–248 (2015).
5. Dawson, R. T. Drugs in sport - The role of the physician. *J. Endocrinol.* **170**, 55–61 (2001).
6. Filiault, S. M. & Drummond, M. J. N. 'Muscular, But Not 'Roided Out: Gay Male Athletes and Performance-Enhancing Substances. *Int. J. Mens. Health* **9**, 62–81 (2010).
7. Di Luigi, L., Romanelli, F., Sgrò, P. & Lenzi, A. Andrological aspects of physical exercise and sport medicine. *Endocrine* **42**, 278–284 (2012).
8. Bilard, J., Ninot, G. & Hauw, D. Motives for illicit use of doping substances among athletes calling a national antidoping phone-help service: an exploratory study. *Subst. Use Misuse* **46**, 359–367 (2011).
9. Kindlundh, a. M. S., Lindblom, J., Bergström, L., Wikberg, J. E. S. & Nyberg, F. The anabolic-androgenic steroid nandrolone decanoate affects the density of dopamine receptors in the male rat brain. *Eur. J. Neurosci.* **13**, 291–296 (2001).
10. Skarberg, K., Nyberg, F. & Engstrom, I. Multisubstance use as a feature of addiction to anabolic-androgenic steroids. *Eur. Addict. Res.* **15**, 99–106 (2009).
11. Célérier, E. *et al.* Effects of nandrolone on acute morphine responses, tolerance and dependence in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **465**, 69–81 (2003).



12. Ehrnborg, C. & Rosén, T. The psychology behind doping in sport. *Growth Horm. IGF Res.* **19**, 285–287 (2009).
13. Agueralde, D. *et al.* original Esteroides anabolizantes (II): Efecto de la toma continuada y simultánea sobre los niveles séricos del eje hipofiso gonadal. **IX**, (1992).
14. Berman, S. M., Kuczenski, R., Mccracken, J. T. & London, E. D. NIH Public Access. *Psychiatry Interpers. Biol. Process.* **14**, 123–142 (2009).
15. Hatton, C. K., Green, G. a. & Ambrose, P. J. Performance-Enhancing Drugs. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* **25**, 897–913 (2014).
16. Baker, J. S., Graham, M. R. & Davies, B. Steroid and prescription medicine abuse in the health and fitness community: A regional study. *Eur. J. Intern. Med.* **17**, 479–484 (2006).
17. Clark, A. S. & Henderson, L. P. Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **27**, 413–436 (2003).
18. Hildebrandt, T., Yehuda, R. & Alfano, L. What can allostasis tell us about anabolic-androgenic steroid addiction? *Dev. Psychopathol.* **23**, 907–919 (2011).
19. Johansson, P., Hallberg, M., Kindlundh, A. & Nyberg, F. The effect on opioid peptides in the rat brain, after chronic treatment with the anabolic androgenic steroid, nandrolone decanoate. *Brain Res. Bull.* **51**, 413–418 (2000).
20. Fitch, K. Proscribed drugs at the Olympic Games: Permitted use and misuse (doping) by athletes. *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London* **12**, 257–260 (2012).
21. Bahrke, M. S. & Yesalis, C. E. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. *Curr. Opin. Pharmacol.* **4**, 614–620 (2004).
22. Chandler, M. & Mcveigh, J. Steroids and Image Enhancing Drugs 2013 Survey Results. (2013).



23. Clement BA, Goff CM, F. T. Toxic amines and alkaloids from *Acacia berlandieri*. *Phytochemistry* **46**, 249–254 (1997).
24. Clement BA, Goff CM, F. T. Toxic amines and alkaloids from *Acacia ridigula*. *Phytochemistry* **49**, 1377–1380 (1998).
25. Cerullo, M. a & Strakowski, S. M. Substance Abuse Treatment , Prevention , and Policy The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst. Abus.* **9**, 1–9 (2007).
26. Gruber, A. J. & Pope, H. G. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use in women. *Psychother. Psychosom.* **69**, 19–26 (2000).
27. Information, A. Prevalence of Anabolic Steroid Use and Associated Factors among Body- builders in Hamadan, Western Province of Iran. **14**, 163–166 (2014).
28. Kanayama, G., Hudson, J. I. & Pope, H. G. Features of men with anabolic-androgenic steroid dependence: A comparison with nondependent AAS users and with AAS nonusers. *Drug Alcohol Depend.* **102**, 130–137 (2009).
29. Dodge, T. & Hoagland, M. F. The use of anabolic androgenic steroids and polypharmacy: A review of the literature. *Drug and Alcohol Dependence* **114**, 100–109 (2011).
30. Gårevik, N. & Rane, A. Dual use of anabolic-androgenic steroids and narcotics in Sweden. *Drug Alcohol Depend.* **109**, 144–146 (2010).
31. Johansson, P. *et al.* Anabolic androgenic steroids increase beta-endorphin levels in the ventral tegmental area in the male rat brain. *Neurosci. Res.* **27**, 185–189 (1997).
32. Kanayama, G., Hudson, J. I. & Pope, H. G. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: A looming public health concern? *Drug Alcohol Depend.* **98**, 1–12 (2008).
33. Kanayama, G., Hudson, J. I. & Pope, H. G. Illicit anabolic-androgenic steroid



- use. *Horm. Behav.* **58**, 111–121 (2010).
34. Kindlundh, a. M. S., Hagekull, B., Isacson, D. G. L. & Nyberg, F. Adolescent use of anabolic-androgenic steroids and relations to self-reports of social, personality and health aspects. *Eur. J. Public Health* **11**, 322–328 (2001).
 35. Pagonis, T. a., Angelopoulos, N. V., Koukoulis, G. N. & Hadjichristodoulou, C. S. Psychiatric side effects induced by supraphysiological doses of combinations of anabolic steroids correlate to the severity of abuse. *Eur. Psychiatry* **21**, 551–562 (2006).
 36. Maier, L. J., Liechti, M. E., Herzig, F. & Schaub, M. P. To dope or not to dope: Neuroenhancement with prescription drugs and drugs of abuse among Swiss university students. *PLoS One* **8**, (2013).
 37. Angoorani, H. *et al.* Amphetamine use and its associated factors in body builders: A study from Tehran, Iran. *Arch. Med. Sci.* **8**, 362–367 (2012).
 38. Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J. & Nutt, D. J. Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *J. Psychopharmacol.* **27**, 479–96 (2013).
 39. Manuscript, A. NIH Public Access. *Changes* **29**, 997–1003 (2012).
 40. Figueredo, V. M. Chemical cardiomyopathies: The negative effects of medications and nonprescribed drugs on the heart. *Am. J. Med.* **124**, 480–488 (2011).
 41. Koester, P. *et al.* Decision-making in polydrug amphetamine-type stimulant users: an fMRI study. *J. Neuropsychopharmacol.* **38**, 1377–86 (2013).
 42. Togna, G. I., Togna, A. R., Graziani, M. & Franconi, M. Testosterone and cocaine: Vascular toxicity of their concomitant abuse. *Thromb. Res.* **109**, 195–201 (2003).
 43. Ahlgrim, C. & Guglin, M. Anabolics and Cardiomyopathy in a Bodybuilder: Case Report and Literature Review. *J. Card. Fail.* **15**, 496–500 (2009).
 44. Westover, A. N. & Halm, E. a. Do prescription stimulants increase the risk of



- adverse cardiovascular events?: A systematic review. *BMC Cardiovasc. Disord.* **12**, 41 (2012).
45. Kanayama, G., Pope, H. G., Cohane, G. & Hudson, J. I. Risk factors for anabolic-androgenic steroid use among weightlifters: A case-control study. *Drug Alcohol Depend.* **71**, 77–86 (2003).
 46. Baume, N. *et al.* Effect of multiple oral doses of androgenic anabolic steroids on endurance performance and serum indices of physical stress in healthy male subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* **98**, 329–340 (2006).
 47. Achar, S., Rostamian, A. & Narayan, S. M. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am. J. Cardiol.* **106**, 893–901 (2010).
 48. Urhausen, a, Albers, T. & Kindermann, W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart* **90**, 496–501 (2004).
 49. Kasikcioglu, E., Oflaz, H., Umman, B. & Bugra, Z. Androgenic anabolic steroids also impair right ventricular function. *Int. J. Cardiol.* **134**, 123–125 (2009).
 50. Reardon, C. L. & Creado, S. Drug abuse in athletes. *Subst. Abuse Rehabil.* **5**, 95–105 (2014).
 51. Hinchcliff, K. W. *Drug effects on performance. Equine Sports Medicine and Surgery: Basic and Clinical Sciences of the Equine Athlete* (Elsevier Ltd). doi:10.1016/B978-0-7020-2671-3.50069-6
 52. Wood, S., Sage, J. R., Shuman, T. & Anagnostaras, S. G. Psychostimulants and cognition: a continuum of behavioral and cognitive activation. *Pharmacol. Rev.* **66**, 193–221 (2014).
 53. Nielens, H. & Hermans, M.-P. Dopaje y patología osteoarticular: fisiología y riesgos. *EMC - Apar. Locomot.* **40**, 1–8 (2007).
 54. Rocha, M., Aguiar, F. & Ramos, H. O uso de esteroides androgénicos



- anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes e Metab.* **9**, 98–105 (2014).
55. Socas, L. *et al.* Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br. J. Sports Med.* **39**, e27 (2005).
 56. Jones, a L. & Simpson, K. J. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **13**, 129–33 (1999).
 57. Carvalho, F. *et al.* d-Amphetamine-induced hepatotoxicity: possible contribution of catecholamines and hyperthermia to the effect studied in isolated rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.* **71**, 429–436 (1997).
 58. Lundholm, L., Käll, K., Wallin, S. & Thiblin, I. Use of anabolic androgenic steroids in substance abusers arrested for crime. *Drug Alcohol Depend.* **111**, 222–226 (2010).
 59. Williamson, S. Adverse effects of stimulant drugs in a community sample of drug users. *Drug Alcohol Depend.* **44**, 87–94 (1997).
 60. Berman, S. M., Kuczenski, R., McCracken, J. T. & London, E. D. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol. Psychiatry* **14**, 123–142 (2009).



GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
5HT	Serotonina.
ATV	Área tegmental ventral.
BHE	Barrera Hematoencefálica.
COE	Consejo Europeo.
DAT	Transportador de dopamina.
EAA	Esteroides anabólico androgénicos.
GABA	Ácido γ -aminobutírico.
GHB	Ácido γ -hidroxibutírico.
HDL	Lipoproteínas de alta densidad.
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.
DMA	3,4-metilendioximetanfetamina.
NCAA	Asociación Nacional Atlética Colegial.
POMC	Proopiomelanocortina.
SNC	Sistema nervioso central.
SNP	Sistema nervioso periférico.
THDA	Trastorno de hiperactividad y déficit de atención.



GLOSARIO DE TÉRMINOS TOMADOS DE DIVERSAS FUENTES

- **Acromegalia:** Es una afección poco frecuente que se presenta cuando la hipófisis produce demasiada hormona del crecimiento.
- **Adaptación hedónica:** Capacidad para acostumbrarse a una situación o estímulo.
- **Agentes enmascarantes:** Los agentes enmascarantes son compuestos que se toman con el propósito de ocultar o “enmascarar” la presencia de drogas ilegales específicas, que son ocultadas durante las pruebas de dopaje. Los agentes enmascarantes tienen el potencial de deteriorar o encubrir la sustancia prohibida en la orina. Los diuréticos se pueden ver como agentes “enmascarantes” debido a la dilución de la orina, que da lugar a menores niveles de la sustancia prohibida que es excretada del cuerpo.
- **Astrocitos:** Son células multifuncionales que conforman la mayor parte de las células de sostén del sistema nervioso central (SNC), están involucrados tanto en la cito estructura del cerebro, así como en sus funciones ya que se encuentran situadas para influir sobre las interacciones entre neuronas y entre las neuronas y la sangre, además de esto ayudan a regular el ambiente externo de las mismas; son conocidos en su conjunto como astrogliá
- **Astrogliosis:** Inflamación de la astrogliá.
- **Barrera Hematoencefálica:** Es una estructura compleja formada por células endoteliales adyacentes de los capilares del cerebro unidas entre sí por zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas), estas zonas restringen el movimiento para celular de moléculas entre células epiteliales, razón por la cual los iones y moléculas polares requieren canales de iones y proteínas transportadoras en la membrana plasmática para moverse entre la sangre y el cerebro.
- **Colestasis:** Es cualquier afección en la que se reduce u obstruye el flujo de la bilis del hígado.



- **Eritropoyesis:** La eritropoyesis es el proceso de formación de nuevos glóbulos rojos (eritrocitos).
- **Fibrilación ventricular:** La fibrilación es una contracción o temblor incontrolable de las fibras musculares). Cuando ocurre en las cámaras bajas del corazón, se denomina fibrilación ventricular. Durante la fibrilación ventricular, la sangre no se bombea desde el corazón, lo que da como resultado la muerte cardíaca súbita.
- **Ginecomastia:** Es el desarrollo de senos anormalmente grandes en los hombres, se debe al crecimiento excesivo del tejido de los senos y no al exceso de tejido adiposo.
- **Hipogonadismo hipogonadotrópico:** El hipogonadismo es una afección en la cual los testículos en los hombres y los ovarios en las mujeres producen pocas o ninguna hormona sexual. El hipogonadismo hipogonadotrópico es causado por una falta de hormonas que normalmente estimulan los ovarios o los testículos.
- **Hirsutismo:** Es el crecimiento excesivo del vello terminal en mujeres siguiendo un patrón masculino.
- **Lipoproteínas de alta densidad:** Combinación de lípidos y proteínas que migran con rapidez hacia el fondo de un tubo de ensayo durante la centrifugación, son acarreadoras de proteínas que se supone transportan colesterol desde los vasos sanguíneos al hígado y por lo tanto proporcionan alguna protección contra la aterosclerosis (placas formadas en la parte interna de las arterias).
- **Lipoproteínas de baja densidad:** Proteínas plasmáticas que transportan triglicéridos y colesterol a las arterias, se cree que contribuyen a la arteriosclerosis (Engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial).
- **Miocardiopatía dilatada:** Es una afección en la cual el corazón resulta debilitado y como resultado de esto no puede bombear suficiente sangre al resto del cuerpo. Hay muchos tipos de miocardiopatía, la miocardiopatía dilatada es la forma más común ya que en esta el problema primario es con



el músculo en sí por tanto no incluye debilidad o agrandamiento causados por un ataque al corazón o un problema de las válvulas cardíacas.

- **Miocarditis:** Es un proceso inflamatorio que afecta al músculo cardíaco. Los síntomas de presentación son poco específicos y su diagnóstico, difícil.
- **Neurona:** Célula nerviosa que consiste en un cuerpo celular que contiene el núcleo; prolongaciones ramificadas cortas llamadas dendritas. las cuales conducen los impulsos eléctricos hacia el cuerpo celular, y una fibra única, el axón el cual conduce los impulsos nerviosos lejos del cuerpo celular.
- **Neurotransmisor** Sustancia química contenida en las vesículas sinápticas de las terminaciones nerviosas que se libera en la hendidura sináptica, donde causa la producción de potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios.
- **Peliosis hepática:** Es la aparición de múltiples quistes llenos de sangre en el hígado.
- **Potencial de acción o impulso nervioso;** Es un hecho eléctrico de todo o nada en un axón o fibra muscular en el cual la polaridad del potencial de membrana se invierte y se restablece con celeridad.
- **Sinapsis:** Es la conexión funcional entre una neurona y una segunda célula la cual puede ser otra neurona o una célula efectora en un músculo o una glándula.
- **Triglicérido:** Grasas y aceites también conocido como triacilglicerol.