



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**Efecto del Dramamine a dosis altas sobre los niveles de
Óxido Nítrico en diferentes tejidos de rata Wistar hembra y su
impacto en el desempeño del ejercicio físico.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A

JESÚS ADOLFO PÉREZ MARTÍNEZ

Asesora: Dra. Diana Ramírez Hernández

Coasesora: Dra. Jazmín Flores Monroy

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2024



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.



Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y Examen Profesional**

Efecto del Dramamine a dosis altas sobre los niveles de Óxido Nítrico en diferentes tejidos de rata Wistar hembra y su impacto en el desempeño del ejercicio físico.

Que presenta el pasante: **Jesús Adolfo Pérez Martínez**
Con número de cuenta: **315586246** para obtener el título de: **Licenciado en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Septiembre de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Enrique Ramos López	
VOCAL	Esp. F.H y Clínica Elisa Pedraza Vázquez	
SECRETARIO	M. en C. Diana Ramírez Hernández	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Rodrigo González Castañeda	
2do. SUPLENTE	Dr. Samuel Álvarez Almazán	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

Agradecimientos

Al Laboratorio de Farmacología del Miocardio, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, donde se llevó a cabo el proyecto. Agradezco el financiamiento de los proyectos CI2211 FES Cuautitlán, Papiit IN202022, Papiit IA204924 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Dra. Diana Ramírez Hernández, por permitirme formar parte del equipo de trabajo del Laboratorio de Farmacología del Miocardio. Porque a pesar de que este proyecto duró varios años, nunca perdió la fe, la paciencia y la confianza en mí. Por siempre le estaré agradecido por escucharme, apoyarme y guiarme en mi trayectoria académica, personal y profesional. El logro de esta tesis no es solo mío, también es de usted y de todos los integrantes del laboratorio. Muchas gracias por todo Dra. Diana.

A la Dra. Jazmín Flores Monroy, por permitirme colaborar con usted y por haberme orientado en todas y cada una de mis dudas personales y profesionales durante estos años. Su luz me mostro que hay que apreciar cada momento de nuestra vida y a disfrutar a las personas que forman parte de ella. Sin su guía y enseñanzas, llegar hasta el final, no hubiese sido posible. Muchísimas gracias, Dra. Jazz.

A mis sinodales y coordinadora, para ayudarme a resolver mis conflictos y dudas en esta última etapa de mi formación profesional, así como también, les agradezco el poder tomarse un tiempo en su día a día para revisar esta tesis de licenciatura y poder ser mi última guía en mi época como alumno de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Muchísimas gracias, Martita y profesores.

A mis amigos, Yareli, Javier, Alejandra y Héctor. Les agradezco eternamente por haberme acompañado durante esta etapa tan importante en mi vida. En mis días más oscuros y pesados, fueron los motivos de mis sonrisas, mis alegrías y mi motivación para seguir adelante. Gracias por ser mi apoyo durante todo este tiempo, los amo y con todo mi corazón, deseo que cumplan con sus metas y sus sueños personales y profesionales. Gracias chicos, los amo.

Dedicatoria

A mis padres, porque el camino fue largo, pesado y sombrío y nunca dejaron de guiarme con su luz y su sabiduría. Gracias por haberme dado las herramientas necesarias para la vida y que hoy en día me permiten llamarme licenciado. Los amo

A mi madre, porque siempre ha estado conmigo en mis mejores y peores momentos, gracias por escucharme, por acompañarme en esta etapa tan importante de mi vida y por siempre alentarme a cumplir mis sueños y mis metas. Tus regaños, consejos y enseñanzas me han convertido en el hombre de bien que soy ahora y sin ellos, terminar este trabajo no hubiera sido posible. Gracias jefa.

A mi padre, porque tu esfuerzo y dedicación del día a día son los mejores ejemplos a seguir que un hijo pudo haber deseado. Gracias por nunca haberme dado la espalda en todas y cada una de las decisiones que tome y por haberme ayudado a lo largo de mi carrera, no solo con dudas y trabajos, tu sabiduría, tus consejos y el amor que me brindaste durante esta etapa, me permitió llegar hasta aquí con éxito y con orgullo. Gracias apa.

A mi hermana, porque fuiste la principal fuente de inspiración para iniciar este trabajo y mi vida profesional. Siempre te estaré agradecido por mostrarme el camino de la ciencia y la grandeza. Gracias por ser mi mejor amiga y confidente, no hubiera logrado sobrevivir a la carrera sin tu apoyo, tus regañizas, tus recomendaciones y consejos. Tu deseo se volvió realidad desde hace muchos años, eres y siempre serás ese gran ejemplo para mi vida personal y profesional. Gracias Willie.

A mi cuñado, porque fuiste el hermano que nunca tuve y que no sabía que necesitaba. Gracias por siempre inspirarme y a alentarme a ser mejor en todo lo que hago, a buscar soluciones y no excusas. Eres un guía inesperado para mi vida y no tengo palabras suficientes para agradecerte por todos tus consejos y todo el apoyo que me has dado en lo personal y en lo académico. Gracias sabroso.

A mis abuelitos, mi Rita y mis niños, porque, aunque no tenga la oportunidad de compartir este gran éxito con ustedes de forma física, su sabiduría y su amor siempre estuvieron conmigo. Gracias por acompañarme en mis largas noches de desvelos, por escucharme y guiarme en silencio durante mi carrera profesional.

Gracias a todos por haberme acompañado en este viaje, nunca existirán las palabras y las acciones suficientes para regresarles tan solo un poco de lo mucho que me han dado. Este logro no es solo mío, también es el suyo. Los amo infinitamente.

Tabla de contenido

Índice de figuras.....	7
Índice de tablas y gráficas.....	7
Abreviaturas.....	8
Introducción	10
Marco teórico	11
Capítulo 1. Dopaje en el deporte	11
La WADA y el control del dopaje en el mundo del deporte.....	12
Drogas más utilizadas en el dopaje deportivo	19
Dopaje en México	23
Capítulo 2. Óxido Nítrico y su importancia en el organismo.....	25
Síntesis de NO en el organismo y clasificación	27
NO y su relación con otros sistemas	30
Cuantificación de NO	32
Capítulo 3. Drogas estimulantes y neurodopaje	34
Modafinilo y sus efectos farmacológicos	37
Modafinilo y sus propiedades farmacológicas	41
Modafinilo y sus efectos vasculares	44
Capítulo 4. Antihistamínicos ¿Posibles sospechosos en el dopaje?	48
Dramamine y sus efectos farmacológicos	51
Dramamine y sus propiedades farmacológicas.....	55
Definición del problema.....	59
Justificación	59
Pregunta de investigación	60
Hipótesis	60
Objetivo general.....	60
Objetivos particulares.....	60
Metodología	61
Animales	61
Diseño experimental.....	61
Prueba de nado forzado.....	61
Extracción y tratamiento de las muestras.....	62
Preparación de la curva de Vanadio para la cuantificación de NO.	62
Evaluación de la reactividad vascular	63
Análisis estadístico	64

Resultados.....	65
Incremento del rendimiento físico de ratas Wistar con tratamiento farmacológico previo.	65
Determinación de la concentración de NO en los tejidos de ratas Wistar con tratamiento farmacológico previo.	66
Identificación del efecto vascular provocado por el Dramamine.....	68
Discusión	70
Conclusión	75
Perspectivas	75
Referencias.....	76

Índice de figuras

Figura 1. Resumen genérico de las sustancias y los medicamentos que son objeto de controles antidopaje en función de sus efectos fisiológicos.....	14
Figura 2. Resumen de las sustancias y los métodos que son objeto de controles antidopaje establecidos por la WADA.....	19
Figura 3. Estructura de Lewis establecida para la molécula de óxido nítrico y estructuras de resonancia obtenidas tras la síntesis de óxido nítrico.....	27
Figura 4. Mecanismo de reacción para la formación de NO a partir del aminoácido L-arginina.....	27
Figura 5. Reacción de Griess utilizada en la cuantificación de NO.....	33
Figura 6. Estructura química del modafinilo.....	38
Figura 7. Mecanismo de acción de la histamina unida a receptores H1 acoplados a proteínas Gq.....	45
Figura 8. Mecanismo de acción de la histamina unida a receptores H2 acoplados a proteínas Gq.....	46
Figura 9. Principales fármacos con efecto antihistamínico clásicos y de segunda generación.....	50
Figura 10. Estructura química de la difenhidramina y la 8-cloroteofilina.....	51
Figura 11. Mecanismo de acción de la teofilina.....	54
Figura 12. Comparación de la estructura química de modafinilo y difenhidramina.....	58
Figura 13- Curva de calibración de NO diseñada para la experimentación.....	63
Figura 14. Representación del dispositivo experimental para órgano aislado, sistema de registro y adquisición de datos.....	64

Índice de tablas y gráficas

Gráfica 1. Representación del incremento del rendimiento físico en ratas Wistar con y sin administración farmacológica previa.	65
Tabla 1. Concentración de NO determinada en cada uno de los tejidos en los grupos Control, Modafinilo, DIM 50 y DIM 200 usando VCl3 como agente reductor en la reacción de Griess.	66
Gráfica 2. Representación de la concentración de NO determinada en cada uno de los tejidos en los grupos Control, Modafinilo, DIM 50 y DIM 200 usando VCl3 como agente reductor en la reacción de Griess.	67
Gráfica 3. Efecto vasoconstrictor en aorta ejercido por la administración de Fenilefrina en ratas Wistar y su relación con diversos fármacos.	68
Gráfica 4. Efecto vasodilatador en aorta ejercido por la administración de Acetilcolina en ratas Wistar y su relación con diversos fármacos.	69

Abreviaturas

5-HT	Serotonina
Ach	Acetilcolina
AMA	Agencia mundial antidopaje
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
AMPK	Proteína cinasa activada por AMP
COI	Comité olímpico internacional
CONADE	Consejo nacional del deporte
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
DAT	Transportador de dopamina
DMH	Dramamine
DP	Difenhidramina
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
EPO	Eritropoyetina
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
FDE	Fosfodiesterasa
FDE-5	Fosfodiesterasa-5
FMF	Federación mexicana de futbol
GABA	Ácido gaba aminobutírico
GH	Hormona del crecimiento
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
HA	Histamina
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible
IP3	Inositol trifosfato

MEX-NADO	Comité nacional antidopaje
NE	Noradrenalina
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NED	N-(1-naftil) etilendiamina
NET	Transportador de noradrenalina
nNOS	Óxido nítrico sintasa neuronal
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
OMS	Organización mundial de la Salud
PFC	Corteza prefrontal
PKA	Proteína cinasa A
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso parasimpático
SNS	Sistema nervioso simpático
SSF	Solución salina fisiológica
SULF	Sulfanilamida
TA 1	Receptor de Adenina 1
TDAH	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
THC	Tetrahidrocannabinol
TMN	Núcleo tubero mamilar
VCl ₃	Cloruro de vanadio III
VLPO	Núcleo preóptico ventrolateral
WADA	World antidoping agency

Introducción

La Real Academia Española define al deporte como una actividad física, que puede ser ejercida como un juego o como una competencia, cuya práctica supone entrenamiento y sujeción a diversas normas. Dentro de la actividad física deportiva a nivel profesional existen diversos mecanismos por los cuales estas normas pueden ser incumplidas, uno de los más conocidos es el uso de sustancias y métodos de dopaje, los cuales se consideran como cualquier medida que pretende modificar, de un modo no fisiológico, la capacidad de rendimiento mental o físico de un deportista. De acuerdo con la Agencia Mundial Antidopaje (AMA), existen más de 250 sustancias incluidas en la lista oficial que se encuentran prohibidas durante una competencia, por lo que su consumo es una falta grave al lema de juego limpio.

En la actualidad existen una gran cantidad de medicamentos de venta libre cuyos efectos primarios o secundarios podrían generar una ventaja injusta a un atleta durante una competencia. Entre estos se encuentra el modafinilo, un neuroestimulante cuyos efectos neurológicos y vasculares lo han hecho uno de los medicamentos incluidos en la lista oficial de sustancias dopantes. Sin embargo, siguen existiendo muchos medicamentos o principios activos cuyos efectos fisiológicos podrían generar una ventaja para un deportista de alto rendimiento durante un juego competitivo. Uno de estos medicamentos es el dramamine, un antihistamínico y antiemético utilizado para prevenir y tratar las náuseas y vómitos asociados a los viajes en avión o en barco, entre sus componentes se encuentre la difenhidramina y la 8-cloroteofilina, cuyos efectos, son la interacción con los receptores histaminérgicos tipo 1 y la inhibición de la enzima fosfodiesterasa, respectivamente. El dramamine, no se ha considerado como una sustancia dopante, sin embargo, en 2019 un falso positivo a modafinilo fue levantado contra una deportista por una confusión con difenhidramina, cuya estructura química es similar a los metabolitos del modafinilo; lo cual levantó sospechas sobre si los efectos secundarios de este medicamento pueden provocar una estimulación durante una competencia deportiva. Por lo cual, en este trabajo se propone estudiar la posible interacción entre el dramamine y la producción de óxido nítrico (NO), un gas endógeno que participa en el proceso de vasodilatación del organismo bajo diversas circunstancias promoviendo un mayor aporte de nutrientes y oxígeno a las células, mayor recuperación muscular, entre otras cosas; las cuales, drásticamente pueden favorecer e incrementar la capacidad y el rendimiento físico de un atleta durante una competición. Así mismo, se planteó evaluar si el dramamine tiene algún efecto sobre la reactividad vascular a diferentes vasoactivos como fenilefrina y acetilcolina con la finalidad de determinar si este fármaco es capaz de alterar la respuesta del sistema nervioso autónomo en los vasos sanguíneos.

Marco teórico

Capítulo 1. Dopaje en el deporte

La rápida evolución que ha experimentado el deporte en los últimos años, la creciente incorporación de ciudadanos de todas las edades con diferentes propósitos como: salud, mejora de la condición física, recreación, educación, competición, relaciones sociales, etc.; hacen que el deporte haya adquirido una dimensión, ciertamente compleja, y a la vez, apasionante (Barbosa & Urrea, 2018). Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001, destacó la importancia que se le ha asignado a la actividad física y el deporte en la mayoría de los países como elemento favorecedor de la longevidad y la calidad de vida. Presentando como principal objetivo incentivar la práctica cotidiana de la actividad física de forma moderada o regular, disminuyendo el impacto de las enfermedades crónicas que, junto con la abstención del tabaco y el hábito de una dieta sana, conforman una estrategia global para prevenir numerosas enfermedades (Bety, 2014).

Sin embargo, a nivel profesional el deporte competitivo a nivel nacional e internacional ha sufrido diferentes tipos de manipulación mismas que han dañado el lema “juego limpio” aplicado a diferentes competiciones deportivas de gran prestigio como: el Tour de Francia, los Juegos Olímpicos y el mundial de fútbol (Herbosa & Gutierrez, 2011). Dicha manipulación puede ir desde un engaño simple hasta el consumo de sustancias ilegales que recaen en lo que es conocido como dopaje deportivo. Este no es un fenómeno nuevo, ha sido reconocido que los atletas durante siglos, desde la antigua Grecia y probablemente incluso antes, han perseguido la victoria utilizando cualquier medio disponible, incluyendo ungüentos, lociones, dietas, etc; para lograr el éxito atlético. En el pasado, muchos de estos tipos de herramientas y trucos no eran muy eficaces y se usaban más como un apoyo psicológico para el atleta o la intimidación de los competidores. Sin embargo, los problemas asociados con el dopaje en la actualidad son diferentes a los meros efectos psicológicos del pasado; porque la potencia de las drogas de dopaje de uso común hoy en día genera efectos metabólicos eficientes y duraderos durante la prueba competitiva brindando ventajas considerables con respecto al resto de los competidores (Schneider & Friedmann, 2006).

Hay dos momentos que se consideran clave en la historia moderna del dopaje. El primero fue la descalificación de Ben Johnson como ganador de la final de 100 metros lisos, en las Olimpiadas de Seúl en 1988, tras haber dado positivo en el control antidopaje por estanozolol, un esteroide anabolizante-androgénico. El segundo fue la expulsión de la plantilla completa del equipo Festina en el Tour de Francia de 1998, al detectarse la posesión de numerosos envases de eritropoyetina (EPO) y otros diversos medicamentos con actividad dopante. A partir de entonces, la lucha contra

el dopaje deportivo se ha convertido en un objetivo de primer orden para las autoridades deportivas (Outram & Stewart, 2015).

Debido a estos y otros casos, en el año 1999, se llevó a cabo una asamblea en Lausana, Suecia, conocida como la Primera Conferencia Mundial sobre el dopaje en el deporte; a propuesta del Comité Olímpico Internacional (COI). Dicha asamblea tuvo como principal consecuencia la creación de la AMA, también conocida como WADA por sus siglas en inglés (World Antidoping Agency) es una fundación de derecho privado regida por el ordenamiento jurídico suizo. Se trata de un organismo internacional independiente que establece normas comunes para combatir el dopaje y coordina los esfuerzos de las organizaciones deportivas y de los poderes públicos (WADA, 2018).

La WADA y el control del dopaje en el mundo del deporte

La WADA considera como dopaje cualquier medida que pretende modificar, de un modo no fisiológico, la capacidad de rendimiento mental o físico de un deportista, así como eliminar, sin justificación médica, una enfermedad o lesión, con la finalidad de poder participar en una competición deportiva. Por ello se valora habitualmente como dopaje los siguientes puntos:

1. La presencia de una sustancia prohibida, o de sus metabolitos o marcadores, en la muestra biológica de un deportista.
2. El uso, o tentativa de uso, de una sustancia o método prohibido.
3. Negarse a pasar un control antidopaje o eludirlo de cualquier manera, sin una justificación válida.
4. El incumplimiento de la obligación de facilitar la localización y/o controles fallidos.
5. La manipulación, o tentativa de manipulación, de cualquier fase del control de dopaje.
6. La posesión de una sustancia o método prohibido sin la autorización de uso terapéutico correspondiente.
7. El tráfico de una sustancia o método prohibido y la administración, o intento de administración, de una sustancia o método prohibido a un deportista, así como cualquier tipo de ayuda, complicidad, encubrimiento o incitación a otros deportistas a que se dopen.

Tomando en cuenta lo anterior, hay muchos deportistas, atletas, entrenadores, clubes, federaciones, etc.; que desconocen los riesgos sanitarios y legales de las sustancias dopantes; no saben que hay numerosos productos y medicamentos, incluyendo a muchos que no requieren prescripción médica, que pueden dar positivos en controles antidopaje; están mal informados, o la información que reciben es

tendenciosa o incluso maliciosa, de los riesgos asociados a productos de composición conocida o desconocida, que están disponibles ilegalmente en algunos establecimientos (particularmente, en determinados gimnasios y tiendas de material deportivo) y fuentes (como el internet). En un estudio realizado en 2015 en España, se sospechaba que el 40-70% de los atletas utilizaban suplementos nutricionales y que entre el 10-15% de estos suplementos contenían sustancias prohibidas, en ocasiones de forma inadvertida para el consumidor, es decir, que existe un riesgo considerable de dopaje accidental o inadvertido mediante el uso de suplementos nutricionales (Morente-Sánchez & Zabala, 2015). En conclusión, se calculó que entre el 6,4% y el 8,8% de los casos de positivos de dopaje deportivo podrían ser debidos a los suplementos nutricionales fraudulentos.

Con la intención de reducir la falta de conocimiento sobre las sustancias de dopaje prohibidas en el mundo del deporte, sus efectos, identificación y cuantificación, y con el fin de mantener un control estándar sobre las mismas previo a cada competencia, la WADA proporciona una lista constantemente actualizada sobre dichas sustancias en inglés y francés, la cual sirve de guía para la organización del deporte correspondiente en cada país al momento de realizar las pruebas antidoping. En la figura 1, se representan las sustancias y los medicamentos que son objeto de controles antidopaje tras inducir uno de los siguientes efectos (WADA, 2018):

- a) Ergogénico: incrementan el rendimiento físico, bien a través de un sobrecrecimiento de la musculatura inducida artificialmente, una mejora de la oxigenación, un estímulo psicológico, un aumento de la tolerabilidad al ejercicio, etc.
- b) Ergolíticos: reducen la actividad física y, en particular, determinados fenómenos que pueden limitar la habilidad y/o la precisión del deportista: temblor muscular, ansiedad, etc.
- c) Neutros: no tiene efectos directos sobre el rendimiento físico, pero pueden enmascarar lesiones eventualmente graves, al eliminar o enmascarar determinados síntomas. Aunque algunas de estas sustancias podrían ser utilizadas lícitamente en competiciones deportivas, requieren para ello una autorización médica y deportiva específica.

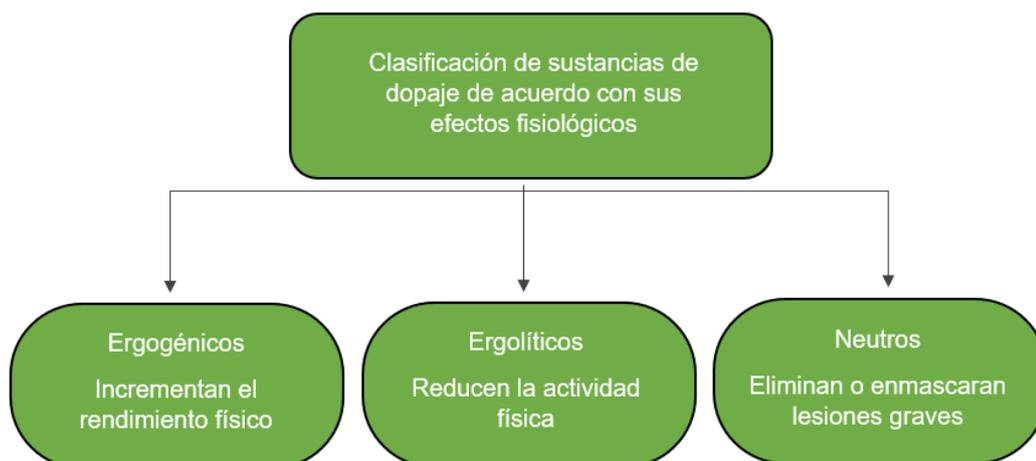


Figura 1. Resumen genérico de las sustancias y los medicamentos que son objeto de controles antidopaje en función de sus efectos fisiológicos.

La lista de sustancias y métodos prohibidos proporcionados por la WADA se divide en tres apartados fundamentales (WADA,2018); los cuales se resumen en la figura 2:

1. Sustancias y métodos prohibidos en todo momento.
2. Sustancias y métodos prohibidos en competición.
3. Sustancias prohibidas en ciertos deportes.

1. Sustancias y métodos prohibidos en todo momento

Este apartado incluye diferentes compuestos y/o técnicas que no pueden ser utilizadas por los atletas en ningún momento para mejorar su desempeño físico y psicológico antes, durante y después de una competencia; incluye una subclasificación de sustancias pertenecientes a este grupo y sus efectos:

- a) Sustancias no aprobadas (S0)

Todo fármaco no incluido en la lista oficial de prohibiciones y sin aprobación vigente por ninguna autoridad gubernamental regulatoria de la salud para uso terapéutico en humanos (por ej. drogas en desarrollo clínico o preclínico o discontinuadas, drogas de diseño, sustancias aprobadas solamente para uso veterinario) están siempre prohibidas.

- b) Agentes anabolizantes (S1)

Los de mayor uso son los esteroides anabolizantes androgénicos; que incrementan la masa muscular y la fuerza de determinados músculos (aunque no la fuerza total), y poseen además efecto antianémico. Asimismo, con su administración se observa una recuperación más rápida tras entrenamientos de alta intensidad. Entre ellos

pueden citarse a: testosterona, danazol, estanozolol, mesterolona, etc (Vanberg & Atar, 2010).

c) Hormonas peptídicas, factores de crecimiento, sustancias afines y miméticos (S2)

- i) EPO y agentes que afectan a la eritropoyesis.
- ii) Hormonas peptídicas y sus factores de liberación.
- iii) Factores de crecimiento y moduladores de factores de crecimiento.

d) Agonistas B2 (S3)

Todos los agonistas B2 selectivos y no selectivos, incluidos todos los isómeros ópticos, ya que producen broncodilatación, lo cual permite una mayor entrada de aire en los pulmones y, consecuentemente, una mejor oxigenación tisular; el clenbuterol posee además actividad anabolizante (Pluim et al., 2011). En este grupo existen excepciones que pueden ser utilizadas con moderación como: el salbutamol inhalado (cantidad máxima de 1600µg en 24 horas), el formoterol inhalado (dosis máxima administrada de 54µg en 24 horas) y el salmeterol inhalado administrado de acuerdo con las pautas terapéuticas recomendadas oficialmente.

e) Moduladores hormonales y metabólicos (S4)

- i) Inhibidores de la aromatasas: Cuyo efecto es la limitación en la producción de estrógenos.
- ii) Sustancias anti-estrogénicas: Entre las más usadas se encuentran: Raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, etc.
- iii) Agentes que previenen la activación del receptor II de la activina.
- iv) Moduladores metabólicos: Los más utilizados son las insulinas, activadores de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) para la fosforilación de diversas moléculas y la trimetazidina.

f) Diuréticos y agentes enmascarantes (S5)

Los diuréticos son utilizados como sustancias de dopaje por dos razones: En primer lugar, por su potente capacidad para eliminar agua del cuerpo; lo cual puede causar una pérdida de peso rápida, lo que puede ser aprovechado para cumplir con una categoría de peso en los eventos deportivos que se segregan por categoría de peso (boxeo, halterofilia, etc.). En segundo lugar, pueden utilizarse para enmascarar la administración de otros agentes de dopaje mediante la reducción de su concentración en la orina, principalmente debido a un aumento en el volumen de ésta. Algunos diuréticos también causan un efecto de enmascaramiento mediante la alteración del pH de la orina y la inhibición de la excreción pasiva de fármacos ácidos y básicos (Cadwallader et al., 2010). Por otra parte, agentes enmascarantes, como los expansores plasmáticos, se encuentran estrictamente prohibidos, ya que pueden ser

utilizados para prevenir la deshidratación y porque pueden enmascarar el uso de EPO o de transfusiones de sangre, reduciendo los valores de hemoglobina y hematocrito ilegales.

Por su parte, los métodos y técnicas que se encuentran prohibidas en todo momento también han sido divididos en los siguientes:

a) Manipulación de sangre y componentes sanguíneos (M1)

El cual abarca tres posibles casos:

- i) La administración o reintroducción de cualquier cantidad de sangre autóloga, alogénica (homóloga) o heteróloga o de productos de hematíes de cualquier origen en el sistema circulatorio.
- ii) Mejora artificial de la captación, el transporte o la transferencia de oxígeno. Esto incluye, pero no se limita, a: productos químicos perfluorados y productos basados en sustitutos de la hemoglobina o en hemoglobina micro encapsulada.
- iii) Cualquier forma de manipulación intravascular de la sangre o componentes sanguíneos por medios químicos o físicos.

b) Manipulación química y física (M2)

Esta manipulación química y física abarca dos posibles casos:

- i) La manipulación, o el intento de manipulación, con el fin de alterar la integridad y validez de las muestras tomadas durante el control antidopaje. Incluye, pero no se limita a: La sustitución y/o adulteración de la muestra con adición de proteasas a la misma.
- ii) Las infusiones intravenosas y/o inyecciones de más de un total de 100 mL cada 12 horas excepto aquellas legítimamente recibidas en el curso de tratamientos hospitalarios, procedimientos quirúrgicos o exámenes diagnósticos clínicos.

c) Dopaje genético y de células (M3)

En este rubro se encuentra prohibido el uso de los siguiente con el potencial de mejorar el rendimiento deportivo:

- i) El uso de ácidos nucleicos o análogos de ácidos nucleicos que puedan alterar las secuencias genómicas y/o la expresión de genes por cualquier mecanismo. Esto incluye, pero no se limita, a las tecnologías de edición de genes, silenciamiento de genes y transferencia de genes.
- ii) El uso de células normales o genéticamente modificadas.

2. Sustancias y métodos prohibidos en competición

De acuerdo con la WADA, el periodo de competición comienza justo antes de la medianoche (a las 11:59 p.m.) del día anterior a una prueba en la que el deportista está programado para participar hasta el final de esta y el proceso de recolección de muestras. Durante este periodo, el atleta no podrá administrarse o consumir ninguna de las sustancias mencionadas con anterioridad (S0 a S5 y M1 a M3) y ninguna de las mencionadas a continuación (WADA, 2018):

a) Estimulantes (S6)

- i) Estimulantes no específicos: Siendo los más comunes las anfetaminas en los deportes que requieren un intenso ejercicio anaerobio, ya que prolongan la tolerancia al ejercicio y retrasan la aparición del umbral anaeróbico. La disminución hasta casi la supresión de la sensación de fatiga, el estímulo de la atención, de la confianza en sí mismo y de la voluntad crean un auténtico estado de euforia una o dos horas después de su absorción; y la cocaína en ejercicios intensos ya que aumenta la tolerancia al mismo
- ii) Estimulantes específicos: Siendo uno de los más comunes la epinefrina.

b) Narcóticos (S7)

Se incluyen todos los isómeros ópticos de las siguientes sustancias: buprenorfina, dextromoramida, diamorfina (heroína), fentanilo y sus derivados, hidromorfona, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina y petidina.

c) Cannabinoides (S8)

Se encuentran prohibidos todos los cannabinoides naturales y sintéticos, a excepción del cannabidiol, en esta lista se encuentran:

- i) Cannabis (hachís y marihuana) y productos de cannabis
- ii) Tetrahidrocannabinoides (THC) naturales y sintéticos
- iii) Cannabinoides sintéticos que imitan los efectos de THC

d) Glucocorticoides (S9)

Están todos prohibidos cuando se administran por vía oral, intravenosa, intramuscular o rectal. Además de sus aplicaciones terapéuticas, los glucocorticosteroides han sido objeto de uso y abuso en la creencia de que estas sustancias pueden mejorar el rendimiento deportivo además de que funciona como tratamiento de condiciones

inflamatorias musculo tendinosas para el alivio de los síntomas, lo que también suele traducirse en un retorno más rápido a la actividad deportiva

3. Sustancias prohibidas en ciertos deportes

a) β -bloqueantes (P1): Estos disminuyen el gasto cardíaco, lo que es utilizado con fines dopantes en deportes en los que se requiere reducir la demanda miocárdica de oxígeno (submarinismo); asimismo, reducen el temblor muscular al bloquear los efectos de la liberación de catecolaminas en situaciones de estrés, facilitando el control del pulso, como es el caso de deportes que requieren una elevada precisión. Por este motivo, se encuentran estrictamente prohibidos en:

- i) Automovilismo
- ii) Billar
- iii) Dardos
- iv) Deportes submarinos
- v) Esquí/Snowboard
- vi) Golf
- vii) Tiro
- viii) Tiro con arco

b) Alcohol (P2): Su consumo se encuentra prohibido en los siguientes deportes debido a su capacidad depresora del sistema nervioso central (SNC):

- i) Aeronáutica
- ii) Automovilismo
- iii) Motociclismo
- iv) Motonáutica
- v) Tiro con arco

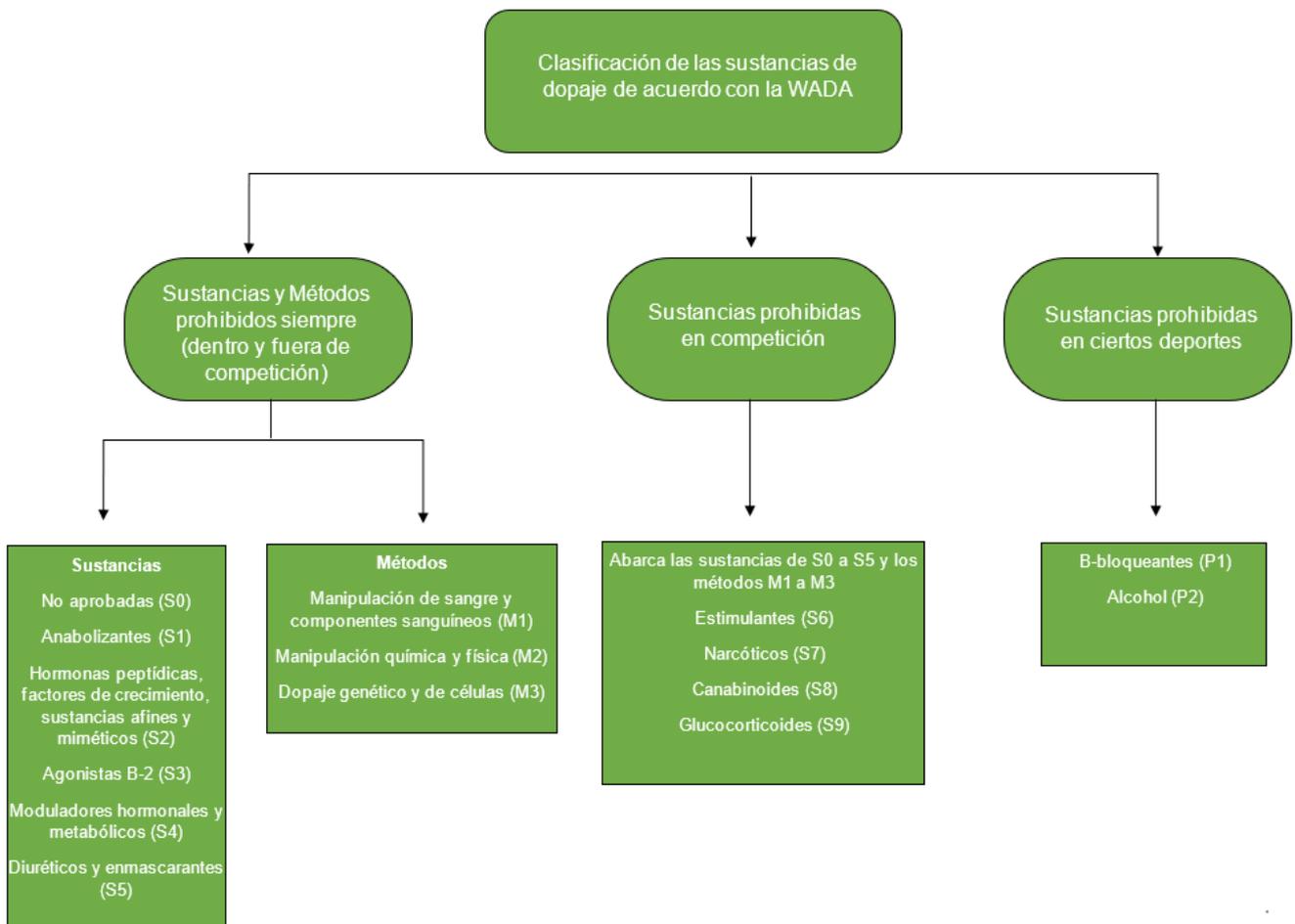


Figura 2. Resumen de las sustancias y los métodos que son objeto de controles antidopaje establecidos por la WADA.

Drogas más utilizadas en el dopaje deportivo

El peligro de utilizar alguna de las sustancias pertenecientes a la clasificación antes mencionada, radica no sólo en su utilización sin ningún tipo de control a dosis superiores a las terapéuticas, sino en que en muchas ocasiones se adquieren en centros farmacéuticos o incluso en el mercado negro y no es posible saber con certeza su composición. Estos productos pueden llegar a incluir mezclas de hormonas e incluso medicamentos veterinarios, lo cual provoca un daño severo a la salud (Schneider & Friedman, 2006). Entre las sustancias dopantes más utilizadas en el deporte de competición se incluyen los esteroides anabolizantes y las hormonas peptídicas, como la hormona de crecimiento (GH) y la EPO.

1. Esteroides anabolizantes

El objetivo de los esteroides anabolizantes androgénicos no solamente está orientado a elevar el rendimiento deportivo o mejorar la apariencia física, ya que su uso en la medicina incluye el tratamiento de diversas enfermedades, como: osteoporosis,

anemia aplásica, carcinoma de mama, quemaduras, endometriosis, daño en el miocardio, hipogonadismo, sarcopenia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), isquemia cardiaca, mielofibrosis, profilaxis a largo plazo del angioedema, criofibrinogenemia, entre otras (Demling, 2005). La prescripción y la utilización de estas sustancias está científicamente programada por médicos especialistas. Sin embargo, muchos deportistas y practicantes del culturismo los usan indiscriminadamente, desconociendo los efectos adversos que tienen en el organismo, a corto, mediano o largo plazo (Pérez, 2013).

Los esteroides anabólicos androgénicos son derivados sintéticos de la testosterona, que estimulan la producción celular de proteínas, provocando un aumento en el tamaño muscular generado por un aumento de la sección transversal de la fibra y un desarrollo de las capacidades físicas condicionales como: fuerza, velocidad, resistencia, flexibilidad (Haupt & Rovere, 1984). El cuerpo humano es capaz de producir 600 tipos diferentes de esteroides anabólicos androgénicos, generando dos efectos en el organismo: el anabólico, con el cual se logra la construcción o aumento de los tejidos, que se encuentra mediado por los receptores de andrógenos en el músculo y el efecto androgénico, que origina efectos "masculinizantes" (virilización), mucho más evidentes en las mujeres. Los esteroides anabólicos androgénicos, se pueden clasificar teniendo en cuenta diferentes características: la vía de administración, la duración del efecto y el objetivo a conseguir (González, 2007). Según la vía de administración, se catalogan en:

- Orales: Se caracterizan por soportar los ácidos estomacales y las enzimas hepáticas; su absorción se da a través del tracto gastrointestinal; su duración en el organismo es corta, por lo que se hace necesario tomar varias veces al día; se utilizan con el objetivo de desarrollar la fuerza máxima y se considera que tienen una alta toxicidad y efectos bastantes negativos, a mediano plazo (NIDA, 2023).
- Inyectables: Se aplica intramuscularmente y se dividen en los que tienen base de agua, los cuales, tienen una vida media de 1 a 2 semanas y permiten combinaciones con otros esteroides; su nivel de toxicidad es bajo; se usan en la fase de definición muscular y sus efectos negativos se presentan a largo plazo y bajo la utilización de grandes cantidades. Los inyectables a base de aceite están preparados con una base de aceite de sésamo y alcohol, que soporta la concentración de ésteres, que van de 25 a 250mg/mL, su duración es larga, de 2 a 4 semanas, se absorben lentamente a través del torrente sanguíneo y son utilizados para el incremento de la masa muscular (NIDA, 2023).

- Los tópicos: Se encuentran en parches, ungüentos, lociones, geles y cremas o pomadas; su periodo de vida es corto y se ubican en el mercado con diferentes concentraciones; se absorben por la dermis, permite la utilización en zonas específicas, de acuerdo a los objetivos que requiera; tienen efectos negativos a largo plazo, con riesgo de producir alteraciones cutáneas; otro inconveniente que presentan es la transmisión por contacto; los factores que determinan su absorción y su eficacia son: la cantidad de sustancia que se absorbe en forma percutánea (dependiente del esteroide y sus propiedades fisicoquímicas, de la solubilidad del mismo y su concentración en el vehículo, el tipo de ingredientes del vehículo y, finalmente, del sitio y el estado de la piel en la que se aplique y la tasa de absorción hacia la circulación) (NIDA, 2023).

2. Hormonas peptídicas

Las hormonas de naturaleza peptídica son sustancias cuya estructura se basa en la unión de varios aminoácidos que contienen uno o más grupos peptídicos. Habitualmente procede de moléculas precursoras de superior peso molecular, llamadas prohormonas. Por lo general, actúan sobre los receptores de membrana, algunos acoplados a la proteína G. Son utilizadas en deportes de fuerza y resistencia, motivo por el cual está prohibido su uso al igual que sus miméticos y sus análogos; los más utilizados son: GH y EPO.

a) Efectos de la GH como sustancia dopante en el deporte

La GH es de naturaleza proteica, su síntesis se realiza en las células somatotropas de la adenohipófisis, con una producción diaria de 0,4-1 mg en los varones adultos y algo mayor en los adolescentes y las mujeres. Circula mayoritariamente unida a proteínas de transporte, con una vida media que oscila entre 17 y 45 minutos (Laudo et al., 2006). Es liberada a la circulación de forma pulsátil, fundamentalmente bajo control de dos péptidos hipotalámicos (hormona liberadora de GH y somatostatina), aunque otros factores pueden influir en su liberación como el ejercicio, el estrés y la hipoglucemia.

Durante la infancia, su principal papel fisiológico es promover el crecimiento somático a través de la producción, en el hígado, del factor de crecimiento insulínico I, que media numerosas acciones de la GH, tales como la síntesis de DNA, RNA y proliferación celular, favoreciendo el crecimiento de tejidos esqueléticos y extra esqueléticos. También ejerce un papel central en el control del metabolismo proteico y en la composición corporal en los adultos. Tras el cierre epifisario también actúa sobre el metabolismo intermediario favoreciendo el anabolismo proteico y la lipólisis. (Laudo et al., 2006). Entre sus efectos metabólicos destacan: el incremento de la captación de aminoácidos y su incorporación a proteínas, especialmente en músculo e hígado y el incremento de la movilidad de ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo.

La WADA clasifica a esta hormona como prohibida tanto dentro como fuera de la competición, debido a que con su consumo se han detectado incrementos en la síntesis proteica, reducción en la oxidación de las proteínas (que tiene lugar durante la realización de ejercicio físico) e incremento en la masa magra corporal, aunque no parece mejorar el consumo de oxígeno (Healy et al., 2003).

El exceso de GH en adultos, causa acromegalia que, entre otras, cursa con miopatía, neuropatía periférica, diabetes mellitus y enfermedades cardíacas, incluyendo cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y miocardiopatía. Hasta el momento, no hay casos de acromegalia descritos entre los deportistas que emplean la hormona, aunque se han comunicado signos precoces de la enfermedad (Ehrnberg et al., 2000).

b) Efectos de EPO como sustancia dopante en el deporte

La EPO es una hormona glucoproteica que se sintetiza principalmente en el riñón (90%) y el resto en el hígado. Su utilidad clínica la constituye la anemia producida por la insuficiencia renal terminal, aunque con posterioridad se ha utilizado con éxito en la anemia debida a otras causas, como la de la artritis reumatoide inducida por quimioterapia (especialmente con cisplatino), la anemia hemolítica, la aplasia de células rojas y la anemia de los prematuros (Cazzola et al., 1997).

El mayor estímulo para su producción lo constituye la hipoxemia, a partir de un sensor situado en el túbulo proximal del riñón, estimulando las células progenitoras de los eritrocitos, dando lugar a un aumento del hematocrito y la hemoglobina. Estos cambios aumentan el aporte de oxígeno a los tejidos, pudiendo mejorarse la capacidad para realizar ejercicio aeróbico mantenido, que depende del aporte y utilización del oxígeno a los músculos, como el ciclismo profesional y el esquí de fondo (Ekblom & Berglund, 1991). Además de esto, se cree que puede ayudar a reducir el esfuerzo fisiológico durante el ejercicio e incluso acelerar la recuperación tras el entrenamiento (Audran et al., 1999).

La dosis y la frecuencia de administración determinan el incremento del hematocrito observado al administrar la hormona, siendo mejores los resultados cuando se administra de modo subcutáneo. A pesar de que las concentraciones de EPO regresan a la normalidad a la semana de la última dosis administrada, sus efectos se mantienen, dado que el incremento en la vida media de los hematíes que logra la EPO se mantiene durante 3 o 4 meses después de haberla retirado (Reyes, 2011).

Debido a lo anterior, el consumo desmedido de EPO está relacionado con un aumento de la viscosidad sanguínea secundaria y la elevación del hematocrito, lo cual incluye cuadros trombóticos, convulsiones e hipertensión. Estos riesgos asociados al consumo de la hormona pueden ser mayores en deportistas de resistencia, donde se pueden dar problemas de hemoconcentración debida a la presencia de deshidratación asociada al ejercicio prolongado o a los cambios de volumen

plasmático posturalmente inducidos por el consumo de EPO (Birkeland et al., 2000). Afortunadamente, esta sintomatología no se ha detectado en los sujetos sanos, aunque existen informes que relacionan muertes inesperadas en varios ciclistas con el abuso de EPO.

Dopaje en México

El doctor en ciencias de la actividad física y deportiva de la Universidad de León, Miguel Vicente Pedraza dijo en 2013: “La industria deportiva es creciente; los incentivos que tienen los deportistas para alcanzar el éxito, también. Pensar que se pueden erradicar las prácticas de dopaje con publicidad y persecución es una ilusión cuyos efectos pueden ser, a largo plazo, indeseables” (Pedraza, 2013). De acuerdo con los datos estadísticos de la WADA, del 2008 al 2018 se ha reportado un incremento del 6.9% del uso y abuso de drogas de dopaje por parte de los deportistas olímpicos como no olímpicos de todas las naciones; y México no es la excepción (WADA, 2018).

Tras haberse observado un gran número de casos de dopaje en diferentes eventos deportivos a lo largo de los años, el COI empezó a adoptar medidas concretas y en los Juegos Olímpicos de Tokio, en 1964, se realizaron pruebas de control de dopaje en humanos, aunque sólo en ciclismo. En este año, el COI hizo su primer informe, en 1967 se elaboró la primera lista preliminar de sustancias prohibidas. Un año después se realizó por primera vez el control antidopaje, en las Olimpiadas de Verano de México en 1968. Esta fue la primera vez que en nuestro país se llevaba a cabo una prueba oficial y documentada para la regulación del dopaje en el deporte internacional. Sin embargo y hasta varios años después, por decreto presidencial y publicado en el diario oficial de la federación; el 14 de mayo de 1981 fue creado el Consejo Nacional del Deporte (CONADE) con el carácter de órgano de consulta de la secretaría de educación pública, así como del mecanismo para la integración y el fomento del deporte profesional, en el ámbito nacional (CONADE, 2016). Desde ese momento, México contaba con una organización que le permitía apoyar y preparar a deportistas de alto rendimiento y/o profesionales en las diferentes disciplinas competitivas que se llevaban a cabo a nivel nacional o internacional; sin embargo, aún no contaba con las herramientas requeridas para poder controlar y regular el dopaje en el país (CONADE, 2016).

Entre los casos más sonados de dopaje en el país fue el del exfutbolista Claudio Suarez “El emperador”, quien salió positivo en una prueba de dopaje en 1997 durante la Copa Confederaciones (Mancilla, 2020); además de los casos de 1999 de los futbolistas Raúl Rodrigo Lara y Paulo César Chávez, quienes fueron sancionados por las autoridades de la Federación Mexicana de Fútbol (FMF) y suspendidos por seis meses tras haber obtenido un resultado positivo con testosterona y nandrolona, respectivamente, al terminar su primer juego contra Brasil en la Copa América. En la

Copa Confederaciones del 2005, los futbolistas Salvador Carmona y Aaron Galindo dieron positivo en un control antidopaje y fueron suspendidos por un año. En el Bicentenario 2010, el entonces portero de Monterrey, 'Gato' Ortiz dio positivo en oxymetolona y dromonostanolona, que son esteroides para aumentar la masa muscular. El arquero fue suspendido por 12 meses de la Liga MX. Finalmente, en la Copa de Oro de 2011, cinco jugadores de la selección nacional mexicana: Sinha, Guillermo Ochoa, Edgar Dueñas, Francisco Rodríguez y Christian Bermúdez no pasaron un control antidopaje de la FMF. Estos cinco futbolistas dieron positivo por clenbuterol y fueron dados de baja de la Copa Oro (ESPN, 2018).

Debido a los frecuentes casos de dopaje hasta ese año, el presidente Enrique Peña Nieto, aprobó en 2013, la Ley General de Cultura Física y Deporte, en donde los artículos 107 a 125 tratan sobre la regulación estricta y constante que el país llevará a cabo, con la ayuda de la WADA y la CONADE por parte del Comité Nacional Antidopaje (encargado de dar seguimiento, análisis y resolución a los casos pertinentes en México) sobre el dopaje, tanto en competencias a nivel nacional como internacional. De acuerdo con el informe anual del control realizado por el Comité Nacional Antidopaje (MEX-NADO) publicado en el 2018, el porcentaje de casos positivos para el dopaje ha disminuido desde el 2016 con un 6.7%, lo cual muestra los beneficios de la transmisión de información sobre las drogas de dopaje por parte de la WADA y el estricto control realizado por parte del Comité Nacional Antidopaje (CONADE, 2016).

Sin embargo, el mismo informe anual indica que de las 76 disciplinas analizadas, en 9 de ellas se encontraron resultados positivos al uso de sustancias de dopaje, el equivalente al 11.84%; un número que se considera aún elevado y que se busca disminuir a la fecha. Actualmente en México se encuentran sancionados 8 deportistas profesionales por el uso de sustancias prohibidas durante su entrenamiento o en competencia (CONADE, 2016). Uno de los casos que mayor ruido causó se observó en 2016, con la esgrimista Paola Pliego.

María Paola Pliego Lara (septiembre 27 de 1994, Ciudad de México, México), es una esgrimista profesional que comenzó a competir cuando era adolescente. Después de obtener sus primeras medallas en los campeonatos nacionales de México, se entrenó en la Oregon Fencing Alliance, junto a la dos veces campeona olímpica Mariel Zagunis. Con 150 puntos, Pliego en la temporada 2013-2014 terminó en la cabeza de serie número 1 del ranking de sable femenino junior de la Federación Internacional de Esgrima y ganó la Copa del Mundo de Esgrima 2013-2014 en la categoría juvenil. En la temporada 2014-2015, ocupó el segundo lugar en el torneo satélite de Cancún. Ganó una medalla de bronce en los Campeonatos Panamericanos 2015 en Santiago después de perder 10-15 en las semifinales ante la estadounidense Dagmara Wozniak. Ella pasó a llevarse la medalla de plata con el equipo (Forbes, 2020). Pareciese que la esgrimista tenía un gran talento natural y potencial dentro del mundo competitivo, sin embargo, en el 2016 esto se puso en duda. El 24 de junio, tras realizar

una prueba competitiva en el campeonato panamericano de esgrima en Panamá, Paola fue seleccionada para realizar una prueba de dopaje, la cual fue tomada por la WADA y analizada por el MEX-NADO. El 28 de Julio del mismo año, la FIE le informó que la prueba había resultado positiva para modafinilo (540 ng), la cual es una sustancia prohibida debido a sus propiedades neuro estimulantes (INFOBAE, 2020). La esgrimista aseveró que jamás había consumido conscientemente la mencionada sustancia y pidió que se rectificara la prueba en otro laboratorio, siendo este el de Colonia, Alemania; mientras esto sucedía la oportunidad de Pliego de ir a competir y representar a la federación Mexicana en los Juegos Olímpicos de Río de 2016 se terminaba, además de perder el apoyo del presidente del Comité Olímpico Mexicano, Carlos Padilla Becerra y el presidente de la Federación Mexicana de Esgrima, Jorge Castro Rea, quien impidió que Pliego participará en la Copa del Mundo de Baltimore de 2018. Tiempo después, en las pruebas del laboratorio de Colonia, indicaron un resultado negativo, por lo que el laboratorio de dopaje de la CONADE fue suspendido por un año y Paola Pliego comenzó una demanda contra la misma por daño moral la cual ganó en 2018 (Forbes, 2020). Pese a este resultado, la deportista decidió abandonar el deporte mexicano y participar en favor de Uzbekistán, país al cual cambió su nacionalidad y ahora representa con orgullo (Pereira, 2019).

Capítulo 2. Óxido Nítrico y su importancia en el organismo

"¿Cuál es nuestra aspiración? Puedo responder: la victoria, victoria a toda costa, victoria a pesar del terror, victoria por largo y duro que pueda ser el camino."

Estas fueron las palabras de Winston Churchill ante la cámara de los comunes tras haber sido nombrado primer ministro inglés el 13 de mayo de 1940. Su discurso sobre la victoria y la guerra ha sido aplicado en un sinnúmero de eventos de diferente índole, entre los cuales, se encuentra el deporte. El capítulo anterior demuestra que, en la actualidad, la WADA continúa realizando una lucha contra el dopaje, ya que cada vez, más métodos y sustancias son integrados a la lista oficial de control y prevención en el deporte lo que indica que los atletas, desafortunadamente, buscan y encuentran nuevas maneras de poder alcanzar la victoria al modificar injustamente su rendimiento físico y/o mental.

Uno de los componentes celulares de mayor impacto e importancia para un deportista, es el NO, un gas incoloro que participa en el proceso de vasodilatación del organismo bajo diversas circunstancias promoviendo un mayor aporte de nutrientes y oxígeno a las células, mayor recuperación muscular y el aumento en la capacidad de crecimiento, entre otras cosas. Estos efectos, hacen que los deportistas fijen la mirada sobre el NO, ya que una estimulación directa de este trae consigo muchos beneficios para el mismo dentro de una competencia; incluso, existen fármacos que producen un aumento del NO y por consiguiente la producción de las características que mencionamos, por lo que podrían llegar a ser sustancias de abuso en un futuro. Sin embargo, no todo es malo, estos fármacos fueron sintetizados por el ser humano para tratar diferentes patologías, entre ellas: hipoxemias graves, insuficiencias respiratorias con hipertensión pulmonar, hernias diafragmáticas y para pacientes con

ventriculotomía derecha y/o trasplante cardiaco (AEP. 2021). Dicho esto, no es de esperar que el NO tenga un papel de gran importancia en el organismo y que su ausencia o sobreproducción puedan desencadenar diferentes desordenes fisiológicos (Centelles et al., 2004).

La historia del descubrimiento del NO es relativamente nueva, los estudios datan de finales del siglo IX y principios del siglo XX. En 1980 se identificó el "factor relajante del endotelio" que participa en el mantenimiento del tono muscular de los vasos sanguíneos y, por tanto, en la regulación de la presión sanguínea (Palmer et al., 1987). Años después se demostró que este factor es el NO y que las células lo sintetizan a partir del aminoácido L-arginina. En 1992 fue reconocida la enorme importancia del descubrimiento del NO, cuando fue nominada como la "molécula del año" por la revista Science (Centelles et al., 2004).

Las investigaciones sobre el NO en fisiología humana se iniciaron con el papel de la regulación de la presión sanguínea, el descubrimiento de este mecanismo por los doctores Ignarro, Furchgott y Murad, los llevo a obtener el premio Nobel de Medicina en 1998. Ellos demostraron que existía un sinnúmero de acciones fisiológicas, bioquímicas y patológicas en las que actuaba directa e indirectamente (Centelles et al., 2004).

Otros investigadores descubrieron que los macrófagos producían NO después de detectar agentes patógenos, y así eliminar las células infectadas. Las investigaciones sobre las acciones del NO sobre el sistema cardiovascular y en la respuesta inmune se desarrollaron casi simultáneamente, y poco después se inició el estudio fisiológico en diversos sistemas biológicos como en el sistema nervioso (hipocampo, área olfativa, área visual), digestivo y pulmonar (Centelles et al., 2004).

Gracias a la gran cantidad de investigaciones y experimentaciones realizadas, hoy en día conocemos las propiedades físicas del NO. Por mencionar algunas: sabemos que es un gas incoloro a 1 atm de presión y temperatura ambiente, su punto de ebullición es de $-151,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 1 atm, es una molécula con carácter apolar cuya solubilidad máxima en agua es similar a la del O_2 (2-3 mM) y su coeficiente de difusión en solución acuosa es de $3.3 \cdot 10^{-5}\text{ cm}^2/\text{s}$ (Centelles et al., 2004).

En cuanto a sus propiedades químicas, se ha determinado que el número de oxidación del N en la molécula es +2. Su estructura de Lewis es la que se muestra en la figura 3 (a) y que posee tres estructuras de resonancia mostradas en la figura 3; (b) El átomo de N contiene un electrón desapareado, por tanto, el NO presenta propiedades paramagnéticas (débil susceptibilidad positiva a los campos magnéticos y débil atracción por campos magnéticos externos). El orden de enlace es de 2,5. Su longitud es de $1,151\text{ \AA}$ y su fuerza de enlace de 1.840 cm^{-1} (Centelles et al., 2004).

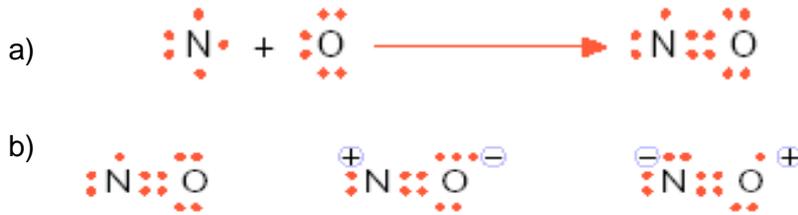


Figura 3. a) Estructura de Lewis establecida para la molécula de NO. b) Estructuras de resonancia obtenidas tras la síntesis de NO
Tomado de Centelles et al.,2004.

Síntesis de NO en el organismo y clasificación

El descubrimiento del NO permitió a toda la comunidad científica conocer otro mecanismo, fuera de los barorreceptores y otros vasodilatadores endógenos (histamina, bradicipina y la sustancia P), por el cual se controla la vasodilatación del organismo. Pero a diferencia de estos, el NO es producido a partir del aminoácido L-arginina, este proceso se muestra resumido en la figura 4. Como se puede observar, se trata de un proceso de oxidación-reducción en el que el átomo de nitrógeno del grupo guanidinio de la arginina se oxida del estado +3 a +2. El agente oxidante es el oxígeno molecular, cuyo estado de oxidación pasa de 0 a +2. Es un proceso complejo y requiere la participación de un segundo agente reductor el dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido (NADPH) (Centelles et al.,2004). La reacción transcurre en dos etapas con formación del intermediario N^ω-hidroxi-L-arginina y requiere además de una enzima que cataliza la reacción denominada NO sintasa (NOS).

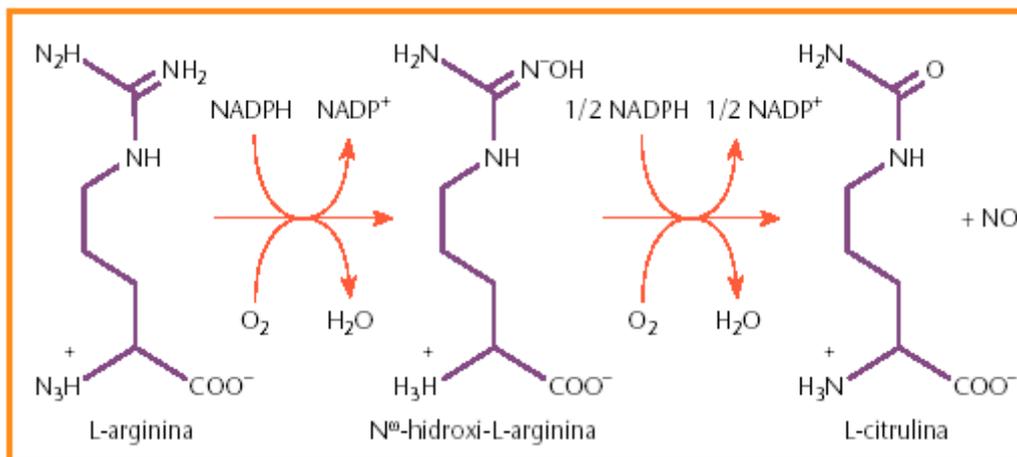


Figura 4. Mecanismo de reacción para la formación de NO a partir del aminoácido L-arginina
Tomado de Centelles et al.,2004.

En su forma catalíticamente activa la NOS es un dímero, formada por dos cadenas idénticas de aminoácidos. El dímero se forma en presencia de grupo hemo, tetrahydrobiopterina y L-arginina. Todas las isoformas de la NO requieren del ion calcio (Ca²⁺) para su actividad catalítica. Este ion se encuentra unido a una proteína de bajo peso molecular, que actúa como quelante uniéndolo con gran afinidad, la calmodulina.

La reacción tiene lugar en el centro catalítico adyacente a un sitio de unión específico para la L-arginina (Díaz et al., 2009).

En las células humanas se han identificado 3 isoformas de la NOS: la NOS neuronal (nNOS o NOS I), la NOS inducible (iNOS o NOS II) y la NOS endotelial (eNOS o NOS III). De manera general, la eNOS y la nNOS, están presentes en las células en todo momento y por ello se denominan como constitutivas (cNOS). La iNOS se expresa como respuesta a diferentes estímulos. Aparte de otras consideraciones, ambos tipos de isoformas de la NOS difieren en la cantidad de NO que producen: las constitutivas catalizan la formación de cantidades bajas (nM o pM) durante períodos cortos y las inducibles actúan durante períodos más largos y sintetizan cantidades mayores de NO (mM) (Benavides & Pinzón, 2008). Todas las células del organismo contienen cNOS y, por tanto, tienen capacidad de sintetizar NO. Además, muchos tipos celulares pueden inducir NOS como respuesta a diferentes estímulos.

Función fisiológica de nNOS

La NOS neuronal se expresa constitutivamente en neuronas específicas del cerebro. La actividad enzimática está regulada por el Ca^{2+} y la calmodulina. La nNOS cerebral se encuentra en forma de partículas y también como un compuesto soluble en las células y la localización subcelular diferencial de la nNOS puede contribuir a sus diversas funciones (Zhou & Zhu, 2009). Además del tejido cerebral, la nNOS ha sido identificada por inmunohistoquímica en la médula espinal, en los ganglios simpáticos y las glándulas suprarrenales, en las células epiteliales de varios órganos, en las células de la mácula densa renal, en las células de los islotes pancreáticos y en el músculo liso vascular. De acuerdo con Förstermann, desde 1994 conocemos que, en los mamíferos, la mayor fuente de nNOS, en términos de masa tisular, es el músculo esquelético (Förstermann et al., 1994).

En los últimos años, un número cada vez mayor de informes han confirmado la importancia de nNOS en una variedad de eventos de señalización sináptica. La nNOS se ha implicado en la modulación de funciones fisiológicas como el aprendizaje, la memoria y la neurogénesis (Zhou & Zhu, 2009). En el SNC, la nNOS participa en la regulación a largo plazo de la transmisión sináptica (potenciación a largo plazo, inhibición a largo plazo), mientras que no hay evidencia de una participación del NO derivado de nNOS en la neurotransmisión aguda (Izumi & Zorumski, 1993). Se presume que la comunicación retrógrada a través de las uniones sinápticas está involucrada en la formación de la memoria, y hay evidencia de que los inhibidores de NOS afectan el aprendizaje y producen amnesia en modelos animales. También hay evidencia de que el NO formado en el SNC por nNOS está involucrado en la regulación central de la presión arterial, ya que se ha demostrado que el bloqueo de la actividad de la nNOS en el bulbo raquídeo y el hipotálamo provoca hipertensión sistémica (Toda et al., 2009).

En la periferia, muchos tejidos de músculo liso están inervados por nervios nitrérgicos, es decir, nervios que contienen nNOS que generan y liberan NO. El NO producido por la nNOS en los nervios nitrérgicos puede verse como un neurotransmisor inusual que

estimula la guanilil ciclasa sensible al NO en sus células efectoras, lo que disminuye el tono de varios tipos de músculo liso, incluidos los vasos sanguíneos (Förstermann & Sessa, 2012).

Función fisiológica de la iNOS

La iNOS es constitutiva, pero su expresión puede ser inducida por lipopolisacáridos bacterianos, citocinas y otros agentes. Aunque se identifica principalmente en los macrófagos, la expresión de la enzima se puede estimular en prácticamente cualquier célula o tejido, siempre que se hayan identificado los agentes inductores apropiados (Tenopoulou & Doulias, 2020). Una vez expresada en macrófagos, la iNOS está constantemente activa y no está regulada por el Ca^{2+} intracelular, produciendo grandes cantidades de NO, que representan el principal mecanismo citotóxico de defensa de estas células contra microorganismos parasitarios y ciertas células tumorales (Daff, 2010).

Debido a su afinidad con el hierro unido a proteínas, el NO puede inhibir enzimas clave que contienen hierro en sus centros catalíticos. Entre estos, enzimas dependientes de grupos de hierro y azufre involucradas en el transporte de electrones mitocondriales, la enzima ribonucleótido reductasa y la *cis*-aconitasa. Además, concentraciones más altas de NO pueden interferir directamente con el DNA de las células diana y provocar rupturas y fragmentación de las hebras (Daff, 2010).

Función fisiológica de la eNOS

La eNOS se expresa principalmente en las células endoteliales; sin embargo, la isoenzima también se ha detectado en miocitos cardíacos, plaquetas, ciertas neuronas del cerebro, en sincitiotrofoblastos de la placenta humana y en células epiteliales tubulares renales. Curiosamente, las células del músculo liso vascular también expresan niveles bajos de nNOS, que se ha demostrado que mantienen cierto grado de vasodilatación, cuando la eNOS predominante se convierte en disfuncional (Förstermann & Sessa, 2012).

Similar a la nNOS, la calmodulina activada por Ca^{2+} es importante para la regulación de la actividad de la eNOS. La eNOS sintetiza NO de forma pulsátil y la actividad de la eNOS aumenta notablemente cuando aumenta el Ca^{2+} intracelular. El Ca^{2+} induce la unión de la calmodulina a la enzima. Sin embargo, varias otras proteínas también interactúan con la eNOS y regulan su actividad. Por ejemplo, se ha encontrado que la proteína de choque térmico 90 asociada con eNOS y sirve como modulador alostérico activando la enzima y promoviendo el (re)acoplamiento de eNOS. De igual modo, otros estímulos que no producen aumentos sostenidos en el Ca^{2+} intracelular, pero que aún inducen una liberación duradera de NO, también pueden interactuar y regular la actividad de la eNOS. A continuación, se mencionan algunas de las actividades que tiene la eNOS frente a otros mecanismos fisiológicas que se llevan a cabo en el organismo (Tejero et al., 2019).

Vasodilatación e inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria

La NOS endotelial parece ser un regulador homeostático de numerosas funciones cardiovasculares esenciales. El NO derivado de eNOS dilata todos los tipos de vasos sanguíneos al estimular y aumentar la guanilil ciclasa cíclica (GMPc) en las células del músculo liso; motivo por el cual la eliminación del gen eNOS conduce a una presión arterial elevada. El NO liberado hacia la luz vascular es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y de la adhesión a la pared vascular, lo que brinda una poderosa protección contra la trombosis, evitando así, la liberación de factores de crecimiento derivados de las plaquetas que estimulan la proliferación del músculo liso y su producción de moléculas de matriz (Tejero et al., 2019). El NOS endotelial también es fundamental para la remodelación vascular adaptativa a los cambios crónicos en el flujo.

Inhibición de la adhesión de leucocitos y de la inflamación vascular

El NO disminuye la expresión de la proteína quimioatrayente MCP-1.80 y puede inhibir la adhesión de leucocitos a la pared del vaso al interferir con la capacidad de la molécula de adhesión de leucocitos para unirse a la superficie de la célula endotelial. La adherencia leucocitaria es un evento temprano en el desarrollo de la aterosclerosis y, por lo tanto, el NO puede proteger contra el inicio de la aterogénesis (Förstermann & Sessa, 2012).

La supresión de la apoptosis también puede contribuir a los efectos antiinflamatorios y anti-ateroscleróticos del NO derivado del endotelio; ya que, si la integridad de la barrera endotelial se encuentra alterada y/o dañada, pueden iniciar eventos proinflamatorios y apoptóticos. Se ha demostrado que el NO derivado del endotelio previene dicho proceso en las células endoteliales inducido por citocinas proinflamatorias y factores proateroscleróticos, incluidas las especies reactivas de oxígeno y la angiotensina II (Förstermann & Sessa, 2012).

Control de la proliferación del músculo liso vascular

Se menciono anteriormente que el NO inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular al igual que la agregación y la proliferación plaquetaria. Es probable que estos efectos anti proliferativos estén mediados por el segundo mensajero GMP cíclico. La inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria protege al músculo debido a la exposición a factores de crecimiento derivados de plaquetas. Por lo tanto, el NO también previene un paso posterior en la aterogénesis, la formación de placas fibrosas. Con base en la combinación de esos efectos, el NO producido en las células endoteliales puede considerarse un principio antiaterosclerótico (Förstermann & Sessa, 2012).

NO y su relación con otros sistemas

El NO, dependiendo de la isoforma activada que da origen a su formación, tiene una gran variedad de funciones dentro del cuerpo, las cuales van desde una simple pero

poderosa interacción con la sinapsis neuronal hasta la vasodilatación en diferentes tejidos y la eliminación de microorganismos parasitarios. Pero el NO una vez formado y liberado dentro del organismo también interacciona con otros sistemas igual de complejos. A continuación, se mencionan solo algunos que, tras su estimulación, están relacionados a la actividad vascular.

NO y el sistema Renina/Angiotensina y Vasopresina

Tras varias experimentaciones realizadas por el doctor Reid y su equipo, se ha logrado determinar que el NO participa en el control de secreción de renina en el organismo, una hormona producida en el riñón que estimula la producción de aldosterona con la cual aumenta la reabsorción de sodio renal y la excreción de potasio e hidrógeno, estimulando al sistema nervioso simpático generando así un efecto vasoconstrictor. Las investigaciones, demuestran que la NOS, está presente en elementos vasculares y tubulares del riñón, particularmente en células de la macula densa (estructura que controla la secreción de renina en el riñón). Así mismo, se ha comprobado que existen un gran número de receptores que activan a guanilil ciclasa en el riñón, receptores por los que el NO tiene una gran afinidad y permiten la vasodilatación (Reid, 1994).

Por su parte, la vasopresina u hormona antidiurética, también participa en la actividad del riñón ayudando a contraer los vasos sanguíneos del tejido y regulando la cantidad de agua y sal en el organismo. Mediante diferentes estudios histoquímicos e inmunohistoquímicos, se ha establecido que la NOS está presente en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y la parte posterior de la glándula pituitaria (sitios donde se produce y se almacena la vasopresina) y se ha comprobado que la actividad de la NOS en dichas áreas del cerebro incrementa bajo condiciones de estrés que estimulan la secreción de vasopresina, tales como una sobrecarga de sal o deshidratación. Sin embargo, hay estudios realizados por el doctor Kadowaki que demuestran que el NO funciona como un neuromodulador que inhibe la secreción de vasopresina al administrar L-arginina en donadores *in vitro* e *in vivo*, por lo que el efecto que produce el NO sobre la vasopresina aun requiere de más estudio e investigación ya que los resultados suelen ser variables (Kadowaki et al., 1994).

NO y la función del miocardio

El corazón de los mamíferos expresa las tres isoformas de NOS, por lo que puede que el NO tenga efectos inotrópicos tanto positivos como negativos dependientes de la dosis liberada. Además, el nitroxilo, el producto de reducción de un electrón del NO puede tener un fuerte efecto inotrópico positivo permitiendo la contracción del musculo cardiaco. Los efectos del NO sobre la contractilidad miocárdica parecen deberse a la acción sobre guanilil ciclasa y a la baja o alta concentración de GMPc que puede desencadenar diferentes vías responsables de la activación y la contractibilidad del miocardio (Rastaldo et al., 2007).

NO y la función pulmonar

La regulación del tono broncomotor es un proceso fisiológico complejo, basado principalmente en la actividad del sistema nervioso autónomo. Además, el tono bronquial está influenciado por muchos factores humorales. El papel del NO en este proceso ha sido ampliamente estudiado durante más de 40 años. En 1968, Aviado con colaboradores demostraron que la inhalación de donantes de NO reduce la resistencia de las vías respiratorias (Aviado et al., 1968).

Ambas partes del sistema nervioso no adrenérgico no colinérgico (NANC) juegan un papel importante en esta regulación. La parte excitatoria (eNANC) media la contracción del músculo liso de las vías respiratorias mientras que el inhibidor (iNANC) por su parte provoca una respuesta opuesta (Widdicombe, 1998). El NO es uno de los principales neurotransmisores del sistema iNANC; es producido por nNOS, que responde a la entrada de Ca^{2+} durante la despolarización de fibras nerviosas. El NO se libera de las várices de las terminales nerviosas y luego se difunde a través del espacio intercelular a las células efectoras (Khassawneh et al., 2002). La respuesta broncodilatadora mediada por el sistema iNANC es asociado con niveles elevados de GMPc en el músculo liso, sugiriendo una modulación del tono broncomotor a través de la cascada NO/GMPc (Widdicombe, 1998).

Con los datos recopilados en este capítulo, es clara la importancia que tiene el NO en el organismo, no solo como un agente vasodilatador, sino también como una sustancia que participa en la regulación y liberación de diversas moléculas y sistemas; por tanto, el NO es una molécula que debe de ser monitoreada por médicos e investigadores, ya que en patologías neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson están relacionadas con un funcionamiento anormal de la nNOS, lesiones autoinmunes e inflamatorias mayores pueden suceder si no hay una regulación adecuada de la iNOS y por supuesto, pacientes con problemas cardiovasculares, pueden encontrarse aún más en riesgo si existe algún daño endotelial mediado por una eNOS defectuosa (Tenopoulou & Doulias, 2020).

Pero no solo los médicos e investigadores deben poner especial atención a esta molécula, sino también la WADA y las diferentes agencias de dopaje que existen hoy en día. Como ya observamos, el NO puede generar diversos beneficios al organismo una vez que este es liberado a circulación de manera normal, pero ¿Qué sucede cuando forzamos al organismo a producir más NO por medio de medicamentos? ¿Qué resultados benéficos o dañinos presentaríamos? ¿Podríamos abusar de ellos día a día? ¿Podríamos usarlos para ganar una competencia en cualquier deporte? Y la pregunta del millón ¿pasaría desapercibido por las autoridades?

Cuantificación de NO

El NO al ser un gas incoloro, puede ser cuantificado por métodos directos, como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, cromatografía de líquidos de alta eficiencia acoplada a detectores electroquímicos y la resonancia electrónica paramagnética. Así mismo, la cuantificación de NO también puede ser realizada por métodos indirectos como la espectrometría de masas, espectrometría

de UV-Vis y métodos electrométricos (Macherzynski et al., 2000). Sin embargo, las concentraciones de éste en un organismo vivo se encuentran entre 10 nM a 1 μ M y su vida media en disolución acuosa se encuentra entre los 3.8 y 6.2 segundos, lo que reduce la aplicabilidad de los métodos anteriores para la evaluación de muestras biológicas. Gracias a esto, se ha descubierto que la cuantificación de NO puede realizarse con menor dificultad y mayor eficiencia si se cuantifican sus metabolitos estables: NO^{2-} y NO^{3-} , pero en muestras plasmáticas, el NO es oxidado completamente a NO^{3-} , el cual es estable durante varias horas. Actualmente, se han reportado varias técnicas para la detección de los metabolitos estables del NO (NO^{2-} y NO^{3-}), siendo la más utilizada la detección colorimétrica con reactivos de Griess. Esta reacción involucra la formación de un cromóforo mediante la diazoción de la sulfanilamida con ácido nitroso, seguido de una copulación con una amina bicíclica, este mecanismo se ejemplifica en la figura 5 (Moshage et al., 1995).

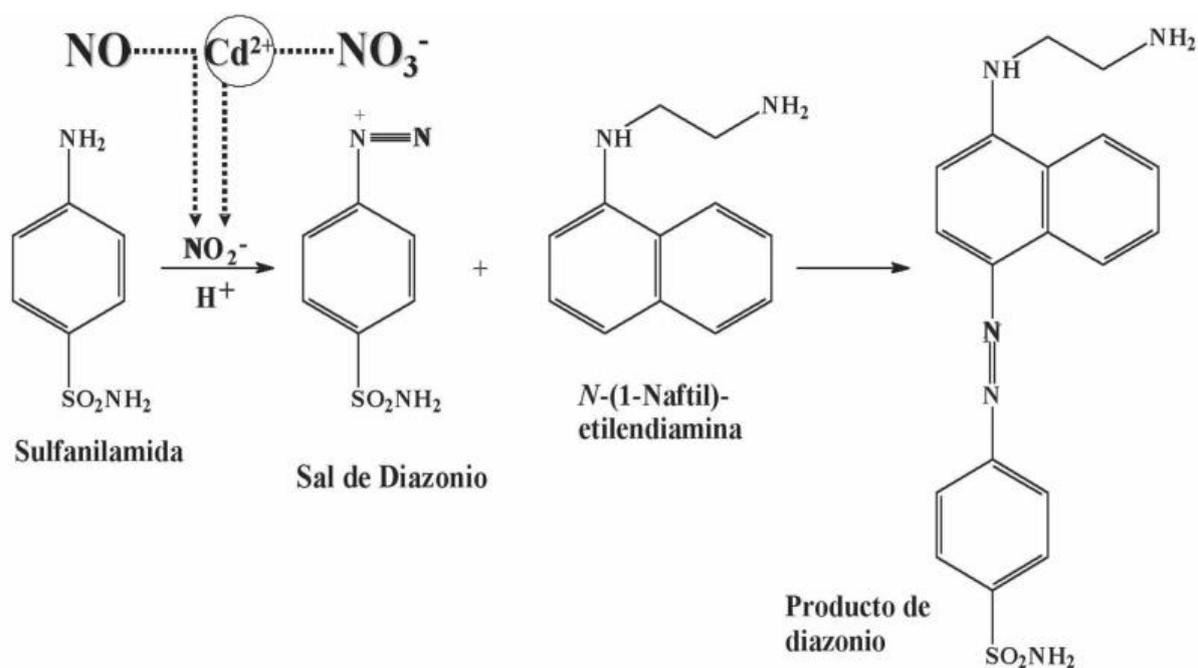


Figura 5. Reacción de Griess utilizada en la cuantificación de NO
Tomado de Tenorio, F (2005).

Debido a que la reacción de Griess no detecta al anión NO^{3-} , se ha propuesto la reducción de NO^{3-} a NO^{2-} con metales reductores tales como el cadmio (Cd^{2+}), o bien, mediante métodos enzimáticos tales como la reducción con nitrato reductasa bacteriana (Schulz et al., 1999). La reducción con Cd^{2+} requiere de mucho tiempo y de un paso de separación adicional, siendo, además el Cd, un metal tóxico implicado en el desarrollo de patologías tales como enfermedad pulmonar obstructiva, enfisemas, nefropatías diversas, hipertensión esencial y en cáncer (pulmonar, prostático y testicular). El vanadio, en su estado de oxidación 3^+ (V^{3+}) es un agente reductor mucho menos tóxico que el Cd^{2+} , además, es más selectivo, por lo que las reducciones efectuadas con éste reportan buenos resultados. Respecto al uso del Cd^{2+} como metal reductor en la técnica de Griess, es necesario separarlo mediante

cromatografía de intercambio iónico, utilizando para ello columnas de cobre (Cu) pues se ha visto que interfiere en la detección de NO^{3-} y, debido a la separación requerida, se incrementan los costos y tiempos de análisis, aspectos que se solventan utilizando V^{3+} como agente reductor (Ewing & Janero, 1998). Esta técnica ha sido utilizada para la detección de NO en disoluciones acuosas y no ha sido probada para ser utilizada en tejidos, hasta el presente trabajo experimental, donde se realizaron modificaciones para el tratamiento de muestras y análisis de estas.

Capítulo 3. Drogas estimulantes y neurodopaje

La OMS, también conocida como la World Health Organization (WHO), define como estimulante; a aquella sustancia psicoactiva que acelera la actividad del SNC provocando diversos efectos que van desde la euforia, desinhibición, menor control emocional, disminución del sueño y la excitación motora, hasta, la irritabilidad, agresividad, menor fatiga, inquietud, entre otros (Organization, 2018). Entre estas sustancias, se encuentran como las más comunes y de mayor potencia de abuso: la cocaína, anfetaminas, metanfetaminas y nicotina. El efecto de estimulación obtenido tras el consumo de dichas sustancias es alcanzado debido a la interacción de estas con algunos de los neurotransmisores del organismo. Hay que recordar, que los neurotransmisores son los mensajeros químicos de las neuronas y que tienen la capacidad de excitar o inhibir a las mismas dependiendo del receptor al cual se unan tras la sinapsis; y es dependiendo de ésta, el efecto que se llevará a cabo por las células blanco de cada neurotransmisor particular (Tapia, 2016).

Los efectos más comunes de los neurotransmisores son: la excitación, si despolarizan la membrana celular, y la inhibición, si la repolarizan. Dentro del primer grupo, conocidos como excitatorios, se encuentran las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), la serotonina, el glutamato y el aspartato; mientras que, en segundo, los inhibidores, se destacan el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y las endorfinas. El delicado balance entre el tono excitador y el inhibidor en una compleja red neuronal permite el funcionamiento armónico y equilibrado del organismo (Purves, 2001).

- Dopamina (DA)

Es una catecolamina que se sintetiza a partir de la tirosina; y es la molécula precursora de noradrenalina en todo el SNC y de neuronas noradrenérgicas periféricas. Las neuronas dopaminérgicas se pueden dividir en tres tipos: neuronas de proyecciones ultracortas, neuronas de proyecciones cortas y neuronas con largas proyecciones; estas últimas, surgen ya sea en el campo retrorubral, en la sustancia negra o en el área tegmental ventral, y tienen proyecciones hacia el núcleo estriado, la corteza y otras estructuras límbicas, a estas proyecciones se les denomina circuito mesocortical o mesolímbico. La frecuencia de disparo de las neuronas dopaminérgicas coincide con la cantidad de dopamina liberada; existen cinco receptores dopaminérgicos que van del D1 al D5, la mayor parte de estos, se pueden encontrar de manera

posináptica; sin embargo, algunos están localizados presinápticamente (Charro, 2009). La acción de la dopamina en la sinapsis termina con la recaptura a través de proteínas transportadoras de dopamina (DAT), estas se localizan en la terminal dopaminérgica en donde tienen la función de inactivar y reciclar dopamina desde el espacio sináptico hacia la terminal nerviosa. La dopamina interviene en conductas motivadas: ingesta de agua, de alimento, conducta sexual y juega un papel importante tanto en el sistema de recompensa, atención y memoria como en procesos adictivos.

- Noradrenalina (NE)

La noradrenalina (también llamada norepinefrina) es una catecolamina que deriva de la tirosina, adicionalmente es el precursor directo de la adrenalina, también conocida como epinefrina. Las neuronas noradrenérgicas están agrupadas en dos conjuntos de núcleos de manera bilateral: en el área tegmental ventral y los locus cerúleos (Charro, 2009). El locus cerúleo es una fuente difusa de proyecciones noradrenérgicas que inerva la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, el septum, el tálamo, el hipotálamo y la médula espinal. En la médula suprarrenal la norepinefrina es convertida a epinefrina. Únicamente unas cuantas neuronas usan epinefrina, las cuales están ubicadas junto con células noradrenérgicas en la médula oblonga, núcleo del tracto solitario y el fascículo medial longitudinal. Existen dos tipos de receptores adrenérgicos/noradrenérgicos, los receptores α y los receptores β . Las consecuencias funcionales de la activación de estos receptores pueden tener tanto efectos excitatorios como inhibitorios. La activación de receptores α y β produce un efecto prácticamente opuesto, por ejemplo, la activación de receptores α produce vasoconstricción, mientras que la estimulación de receptores β produce vasodilatación. Otras funciones reguladas por este tipo de receptores son: control del apetito (hambre y saciedad), atención y alerta, sueño/vigilia, capacidad de respuesta a estímulos, aprendizaje, reacción al estrés (ansiedad, depresión) y conducta sexual.

- Acetilcolina (ACh)

Es el único neurotransmisor que no es un aminoácido o derivado de ellos, se sintetiza a partir de Acetil coenzima A (un derivado del metabolismo de la glucosa) y colina, derivada de la dieta y de la fosfatidilcolina. La ACh es un neurotransmisor presente en el SNC y periférico, involucrado en la regulación de funciones motoras y autonómicas (procesos asociados a memoria y aprendizaje). Los receptores de acetilcolina (colinérgicos) consisten en dos grandes grupos, los receptores nicotínicos y los muscarínicos.

Una vez analizada la síntesis, localización y efectos de los principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios del SNC, es que entendemos la facilidad con la cual puede alterarse el equilibrio que menciona Purves y colaboradores en 2004, ya sea por el consumo recreacional e ilegal de las sustancias estimulantes o por el consumo de estas con fin de aumentar el rendimiento en la vida cotidiana

(Purves, 2001). Un estudio realizado en 2013, por Chávez, et al; a estudiantes de la UNAH indicó que, de los 1950 estudiantes que fueron encuestados, 1510 (77%) consumían estimulantes de manera habitual y 440 (23%) no eran consumidores. Entre las razones por las que consumían estimulantes refirieron: “porque les gustaba el efecto causado” 649 (43%), “se mantenían más horas despiertos” 378 (25%), “se sentían menos estresados 196 (13%), “se sentían menos fatigados” 181 (12%) y “lograban mayor concentración” 106 (7%). El estudio, indicó entonces como conclusión, la presencia y apego (“adicción”) por parte de los estudiantes, a un efecto conocido como neuroestimulación.

La neuroestimulación, se refiere a la mejora y extensión de las capacidades cognitivas y efectoras del individuo tras el consumo de una sustancia estimulante; mejor conocida como: potenciador cognitivo o “cognitive enhancers” (Pérez, 2016). Estos, son productos que inicialmente fueron diseñados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que afectan principalmente en la fase del envejecimiento. Las funciones que han desarrollado estos potenciadores cognitivos se centran en la posibilidad de mantenerse despierto más tiempo, mantener altos niveles de atención y concentración, incluso en condiciones de estrés mental, y mejora de la memoria (Battleday & Brem, 2015). Sin embargo, en los últimos años, tales sustancias han encontrado un mercado compuesto por personas sanas.

Dentro de este mercado, se encuentran algunos deportistas de alto rendimiento, en disciplinas especiales, que han aprovechado los efectos generados por estas sustancias desde hace ya algunos años. Uno de los casos más sonados de neuroestimulación deportiva sucedió en el primer control antidopaje del ajedrez en España, durante el campeonato nacional de 1999 en Cala Galdana, Menorca; en donde algunos de los ajedrecistas dieron positivo ante el uso de sustancias que aumentaban su capacidad cognitiva durante el torneo (García, 2017). En la actualidad, en el mercado destacan dos medicamentos conocidos por su capacidad como potenciadores cognitivos: El modafinil (Provigil) y el metilfenidato (Ritalín) que tienen efectos sobre la memoria o la capacidad de concentración, y de ahí que se encuadren dentro de las drogas que potencian el proceso cognitivo. Desde un inicio, el modafinil era utilizado por las personas que trabajaban en turnos de día y noche alternativamente, y tenían problemas para dormir y mantenerse activos, mientras que el metilfenidato se utilizó como medida de tratamiento para el síndrome de déficit de atención e hiperactividad, conocido como trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Battleday & Brem, 2015).

Conforme pasaron los años, se comprobó su efecto en el deporte, pues se ha establecido la influencia de estas sustancias sobre el rendimiento físico al afectar a los neurotransmisores y su capacidad de transmisión de información que influyen en el rendimiento fisiológico. Los primeros sujetos en los que se probaron fueron pilotos de avión y soldados, ya que les permitía mejorar la concentración y soportar la fatiga. Para ciertos deportes, estas capacidades son sustancialmente importantes y pueden

llegar a aumentar de forma decisiva en el rendimiento deportivo, por ejemplo: en la mejora de la atención en un lanzador de jabalinas, un golfista o en los especialistas de tiro con arco. Por otro lado, algunos estudios muestran que estas sustancias pueden llegar a tener efectos colaterales indeseados, siendo uno de los principales, la posible pero baja dependencia que puede producir en el sujeto (Olivares & González, 2009). Por ello, la WADA ha agregado en la lista de sustancias prohibidas estos medicamentos, clasificándolos como estimulantes.

Modafinilo y sus efectos farmacológicos

A finales de los años 1970 la compañía farmacéutica francesa Lafon desarrolló una serie de compuestos bencidril-sulfinilo, entre ellos el adrafinilo, buscando un tratamiento experimental para la narcolepsia. El modafinilo es el principal metabolito del adrafinilo y fue aprobado en Francia desde 1994 bajo el nombre de Modiodal. En Estados Unidos, fue aprobado en diciembre de 1998 por la Administración de alimentos y medicamentos estadounidense (FDA), siendo distribuido como Provigil por la empresa Cephalon Inc. quien obtuvo los derechos de Lafon (FDA, 2006).

El modafinilo, [2-(difenil) metansulfinil] acetamida (figura 5), es un fármaco de tipo bencidril-sulfinilo aprobado por la FDA, que posee dos enantiómeros, el *R*- (conocido como armodafinilo) y *S*-, por lo que se trata de un compuesto quiral debido a su asimetría en el grupo sulfóxido, utilizándose en la en terapéutica como racemato para promover el estado de alerta y en el tratamiento de patologías como: narcolepsia, síndrome de apnea obstructiva del sueño y trastornos del sueño del trabajo por turnos (Velasco, 2010). Estas patologías se asocian tanto con factores genéticos como a una posible actividad anormal en el cerebro relacionada con el neurotransmisor orexina. Este es de origen peptídico, producido en neuronas del hipotálamo lateral y posterior que, al igual que los sistemas de monoaminas, se proyectan ampliamente por todo el SNC. Como la mayoría de los neuropéptidos, la orexina se libera de vesículas centrales grandes y se une a dos receptores acoplados a proteína G generando un efecto excitatorio. En particular, las neuronas de orexina exhiben patrones de activación asociados con la vigilia; cuando se proyectan, activan neuronas de monoaminas y acetilcolina, involucradas en los ciclos de sueño-vigilia. Además de esto, el sistema de orexina participa en la homeostasis energética, los comportamientos alimentarios, la función autónoma y la recompensa.

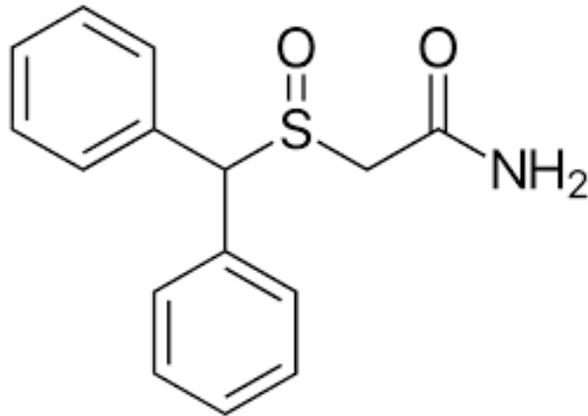


Figura 6. Estructura química del modafinilo
Tomado de EcuRed 2013.

A pesar de ser un medicamento aprobado por la FDA (manejado como sustancia adictiva tipo IV con potencial bajo de abuso y dependencia), el mecanismo de acción exacto por el cual el modafinilo genera su efecto neuro estimulante no está del todo claro, aunque se ha separado completamente de sustancias como las anfetaminas, debido a las diferencias en estructura, perfil neuroquímico y efectos conductuales de ambas. La evidencia sobre sus efectos neurológicos se basa principalmente en modelos experimentales animales (Kumar, 2008). Debido a estos, se ha demostrado que el modafinilo interacciona con las siguientes vías de neurotransmisores para generar un potenciamiento cognitivo:

- Vía dopaminérgica y noradrenérgica:

Un estudio temprano encontró que el modafinilo exhibe solo una modesta afinidad por el DAT en una preparación de cerebro de roedor, sin aparente unión específica a una variedad de otras monoaminas, receptores, transportadores de neuropéptidos, membranas nerviosas, canales iónicos, ni efectos directos sobre un segundo mensajero o sistemas en el cerebro (Mignot et al., 1994). Sin embargo, un estudio de 2006, se realizó una tomografía por emisión de positrones en monos de la especie Rhesus, donde se encontró una unión significativa de DAT en el cuerpo estriado (54% de ocupación a una dosis de 8 mg/kg) y en el transportador de NE, conocidos como NET, en el tálamo (44% de ocupación a una dosis de 8 mg/kg) (Madras et al., 2006).

Además, con el uso de preparaciones de transportadores de monoaminas humanas in vitro, la unión a DAT y NET por modafinilo fue confirmada. En este estudio realizado por Hermant, et al; en 2008, la potencia in vitro del modafinilo en la unión de DAT y NET fue baja en relación con metilfenidato, bupropión o bengtropina (psicoestimulantes); sin embargo, modafinilo mostró una ocupación de DAT por PET comparable al metilfenidato en dosis clínicamente relevantes (Hermant et al., 1991). Además, mientras que modafinilo no mostró unión directa a las trazas in vitro del neuromodulador conocido como receptor de amina 1 (TA1), si aumentó la

estimulación de TA1 por el neuromodulador feniletilamina en células que expresan DAT y NET (Hermant, 1991). Hay evidencia reciente de la existencia de moduladores de las interacciones entre el receptor TA1 y la actividad de neuronas dopaminérgicas en ratas; y es posible que la actividad del receptor TA1, regule algunas de las interacciones del modafinilo con las neuronas dopaminérgicas (Geracitano et al., 2004).

Se ha visto, que la administración parenteral de modafinilo conduce a niveles elevados de dopamina extracelular (analizados por micro diálisis), siendo estos significativos en la corteza prefrontal de rata (PFC) y en el núcleo caudado de perros narcolépticos, aunque mínimos en el hipotálamo de la rata (de Saint Hilaire et al., 2001). En los estudios de Ferrero y colaboradores se encontró un aumento significativo de dopamina en el núcleo accumbens de rata, en respuesta a dosis de modafinilo intracerebroventricular de 10 mg mientras que otro estudio realizado por el mismo investigador encontró sólo un modesto aumento de dopamina en los mismos núcleos después de dosis intraperitoneales de hasta 300 mg / kg (Ferraro et al., 1997). Estos hallazgos, son consistentes e indican que existe una inhibición de modafinilo en la recaptación de dopamina por DAT, lo cual conduce a una mayor activación de los efectos dopaminérgicos y de la capacidad de autorrecepción.

El modafinilo también tiene efectos sobre la NE liberada en el SNC. Experimentaciones han demostrado que el modafinilo no afecta la actividad de NE en los locus cerúleos de ratas anestesiadas (Akaoka et al., 1991). No está claro si este efecto se trata de un artefacto de la anestesia o por el mismo medicamento. Sin embargo, el modafinilo eleva los niveles extracelulares de NE en la PFC (junto con dopamina) y en el hipotálamo (de Saint Hilaire et al., 2001). También, potencia la NE-inducida por la inhibición de las neuronas promotoras del sueño en el núcleo preóptico ventrolateral (Gallopín et al., 2004).

Además, en un pretratamiento con dosis bajas de antagonistas α_2 , como la prazosina o la fenoxibenzamina, se ha reportado un aumento en la potencia de vigilia y actividad inducida por modafinilo, mientras que dosis más altas, se atenúan los aumentos de actividad (Lin et al., 1992). Esta aparente respuesta bifásica sugiere que a dosis bajas de antagonistas α_2 , es posible aumentar la autorrecepción y la liberación de NE y así aumentar el receptor adrenérgico postsináptico; mientras que dosis más altas, se bloquean receptores α_2 postsinápticos, atenuando los efectos del modafinilo. Estos hallazgos, indican que es probable que los receptores α_2 postsinápticos regulen algunos de los efectos conductuales del modafinilo. También se ha observado excitación y actividad después del pretratamiento con bloqueadores beta como el propranolol (Lin et al, 1992).

En resumen, los datos obtenidos experimentalmente a lo largo de los años sugieren que el modafinilo puede potenciar la neurotransmisión tanto de DA como de NE. Parece probable que las elevaciones en NE extracelular, observadas después de la

administración de modafinilo, son responsables de la mayoría de los efectos mediados por receptores adrenérgicos, tanto α_2 como α_1 . Los receptores D1 y D2 probablemente también regulen los efectos del modafinilo sobre la cognición y el comportamiento.

- Vía orexinérgica, histaminérgica y colinérgica

La eficacia clínica del modafinilo en la narcolepsia, caracterizada por una deficiencia grave de orexina en el cerebro, sugiere que el modafinilo puede tener efectos relevantes sobre este neurotransmisor. En pruebas experimentales, se ha determinado la presencia y aumento de células de orexina en el área periférica de ratones y ratas salvajes, debido a un aumento de la inmunorreactividad de la proteína Fos (Scammell et al., 2000). Otros estudios han demostrado que el modafinilo induce la vigilia de forma más potente en ratones “knockout” de orexina, que, en ratones de tipo salvaje, con patrones similares de inmunorreactividad de Fos (Willie et al., 2005). Sin embargo, Wieland y colaboradores en el 2002, demostraron que el modafinilo no se une al receptor de orexina 1 y que se retienen los efectos tanto en el núcleo estriado extracelular de dopamina, como la actividad promotora de la vigilia en perros narcolépticos deficientes en el receptor de orexina 2. Por lo tanto, los efectos del modafinilo sobre la vigilia no parecen estar mediados a través del sistema de orexina, y el papel preciso de la orexina en los efectos cognitivos y clínicos del modafinilo permanecen desconocidos (Wieland et al., 2002).

El modafinilo también activa Fos en el núcleo tubero mamilar (TMN), el cual, contiene neuronas histaminérgicas (HA) promotoras de la vigilia y se ha visto que el modafinilo administrado por vía intracerebroventricular, eleva la concentración de HA extracelular en el hipotálamo anterior (Scammell et al., 2000). Sin embargo, la inyección directa de modafinilo en el TMN no afecta la liberación de HA. La inhibición de las neuronas HA en el la TMN durante el sueño se debe principalmente a la inervación GABAérgica del VLPO (Ishizuka et al., 2003). Curiosamente, a pesar de la estrecha interacción entre la HA central y los sistemas de colina, el modafinilo no parece afectar la acetilcolina extracelular en la corteza (Tanganelli et al., 1995). Dados los múltiples efectos sobre catecolaminas descritos anteriormente por modafinilo, parece probable que los efectos de este medicamento sobre HA están mediados por uno o más de neurotransmisores implicados.

En resumen, el modafinilo, es un psicoestimulante que difiere de la anfetamina en estructura, perfil neuroquímico y efectos conductuales. Hasta la fecha, los únicos complejos centrales a los que se ha demostrado que el modafinilo se une directamente son el DAT y el NET, los cuales inhibe moderadamente. Sin embargo, a las dosis utilizadas en entornos clínicos, el modafinilo puede ejercer una inhibición significativa de ambos transportadores de catecolaminas. Además, la administración de modafinilo conduce a niveles significativamente elevados de dopamina, NE e HA, y niveles disminuidos de GABA. Estos efectos son particularmente prominentes en la

neocorteza, y generalmente menos potentes o mínimos en las áreas subcorticales. Los efectos sobre dopamina y NE parecen ser primarios; mientras que los efectos sobre GABA, orexina e HA pueden ser secundarios a los efectos de las catecolaminas liberadas. La excitación y los efectos promotores de la actividad del modafinilo son en gran medida en función de la actividad en los sistemas de catecolaminas, con los receptores adrenérgicos α y β implicados y los receptores dopaminérgicos implicados, pero aún no se han estudiado completamente.

Modafinilo y sus propiedades farmacológicas

Es importante conocer y entender tanto el mecanismo farmacocinético y farmacodinámico de cualquier sustancia que sea utilizada para el tratamiento, mejoría o resolución de una patología determinada y el modafinilo no es una excepción a esta regla. Ya se estudió con anterioridad el mecanismo de acción y los efectos que este desencadena en el organismo, ahora es momento de comprender cómo es su proceso de biotransformación, sus interacciones con otros fármacos y precauciones a considerar antes de su administración y/o consumo.

Farmacocinética

Como se mencionó en un inicio, el modafinilo es un compuesto racémico, conformado en un 10% por el isómero S y en un 90% por el isómero R (armodafinilo) en estado estacionario; sus enantiómeros presentan propiedades farmacocinéticas diferentes, siendo una de estas, el tiempo medio de eliminación del isómero R, que es tres veces la del isómero S en humanos adultos (Velasco, 2010).

Absorción

La absorción de modafinilo es buena en el tracto gastrointestinal luego de una dosis oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente de dos a cuatro horas después de la administración (Kumar, 2008). La ingesta de alimentos no tiene efectos sobre la biodisponibilidad global de modafinilo, no obstante, la absorción puede verse retardada en aproximadamente una hora cuando se administra con la comida.

Distribución

Modafinilo se fija moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 60%), esencialmente a la albúmina, lo que indica un bajo riesgo de interacción con fármacos fuertemente ligados. Llega a alcanzar un volumen de distribución aproximado de: 0,9 L/kg (Kumar, 2008).

Biotransformación

Alrededor de un 90% del fármaco, experimenta metabolismo hepático por múltiples vías, entre las que se encuentra: el paso por el citocromo oxidativo CYP3A4, la desaminación hidrolítica, S-oxidación, hidroxilación del anillo aromático y conjugación con ácido glucurónico (Kumar, 2008). Este extenso metabolismo, da origen a dos metabolitos principales: El modafinilo ácido (40%-50%) y el modafinilo sulfona, ambos inactivos; no obstante, se han identificado alrededor de seis metabolitos más en cantidades menores.

Eliminación

La semivida de eliminación de modafinilo tras dosis múltiples es de aproximadamente 15 horas. La excreción del medicamento y de sus metabolitos es fundamentalmente renal (80%) y en heces (1%), con una pequeña proporción que se elimina de forma inalterada (<10% de la dosis) (Kumar, 2008).

Contraindicaciones e Interacciones farmacológicas

Modafinilo se debe utilizar únicamente en pacientes en los que se ha realizado una evaluación completa de su somnolencia excesiva y en los que se ha llegado a un diagnóstico de narcolepsia de conformidad con los criterios de diagnóstico. Dicha evaluación consiste, además del historial del paciente, en su estudio en una instalación de laboratorio de mediciones del sueño y la exclusión de otras causas posibles de la hipersomnia observada (Kumar, 2008).

El uso de modafinilo se encuentra contraindicado en personas que sufren de hipersensibilidad al principio activo (modafinilo) o a alguno de los excipientes de la presentación a consumir debido a una posible reacción alérgica fuerte, personas con hipertensión grave, moderada o no controlada no deben consumir este medicamento al igual que individuos con arritmias cardíacas. También, en pacientes con ansiedad mayor no se recomienda el uso de este fármaco, debido a la posible exacerbación de la ansiedad (Kumar, 2008).

De igual modo, no se recomienda el uso de modafinilo en población pediátrica (menores de 18 años), dado que la seguridad y la eficacia en estudios controlados en niños no ha sido establecida y no se conoce el porcentaje de riesgo de hipersensibilidad cutánea grave y de reacciones adversas psiquiátricas (Kumar, 2008).

Este fármaco, no debe de ser tomado si un paciente presenta trastornos psiquiátricos. En caso de desarrollo de síntomas psiquiátricos en asociación con el tratamiento de modafinilo, este debe suspenderse y no volver a administrarse. Es preciso actuar con precaución a la hora de administrar modafinilo a pacientes con antecedentes de

trastornos psiquiátricos incluidos: psicosis, depresión, manía, ansiedad mayor, agitación, insomnio o abuso de fármacos (Velasco, 2010).

Algunos antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se metabolizan en gran medida por la CYP2D6. En pacientes con déficit de CYP2D6 (aproximadamente un 10% de la población caucásica), el metabolismo a través del CYP2C19, que normalmente desempeña un papel secundario, cobra mayor importancia. Dado que el modafinilo puede inhibir la CYP2C19, puede ser necesario administrar dosis menores de antidepresivos a este tipo de pacientes (Kumar, 2008).

Reacciones adversas

Se han demostrado tres reacciones adversas importantes en pacientes que han consumido modafinilo bajo prescripción médica:

1. Erupciones cutáneas graves

En estas se incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos. Se ha descrito la aparición de erupciones cutáneas graves asociadas al uso de modafinilo entre 1 y 5 semanas después de iniciar el tratamiento, que obligaron a la hospitalización de pacientes y la suspensión del tratamiento (Kumar, 2008).

2. Reacción multiorgánica de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad, incluido un desenlace fatal, con el inicio del tratamiento con modafinilo. Debido a que la expresión de hipersensibilidad multiorgánica es variable, pueden producirse diversos síntomas en los sistemas orgánicos (Kumar, 2008).

3. Dependencia (adicción)

Estudios llevados a cabo con modafinilo han demostrado un potencial de dependencia, por lo que no puede excluirse por completo la posibilidad de dependencia y/o adicción con el uso a largo plazo. Modafinilo debe administrarse con cautela en pacientes con antecedentes de alcoholismo y abuso de medicamentos o sustancias ilícitas (Kumar, 2008).

Existen otras reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos y/o en la experiencia postcomercialización. La frecuencia de estas reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con modafinilo en ensayos clínicos, que incluyeron 1561 pacientes tratados, fueron las siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) y

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) (Kumar, 2008).

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Nerviosismo, insomnio, ansiedad, depresión, pensamientos anormales, confusión e irritabilidad.

Poco frecuentes: Trastorno del sueño, debilidad emocional, disminución de la lívido, hostilidad, despersonalización, trastorno de la personalidad, sueños anormales, agitación, agresividad, ideación suicida e hiperactividad psicomotora.

Raras: Alucinaciones, manía y psicosis

Frecuencia no conocida: Ideas delirantes

En trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefalea

Frecuentes: Mareos, somnolencia y parestesia

Poco frecuentes: Discinesia, hipertonía, hipercinesia, amnesia, migraña, temblores, vértigo, estimulación del SNC, hipoestesia, incoordinación, trastorno del movimiento, trastorno del habla y alteración del gusto.

En trastornos cardíacos:

Frecuentes: Taquicardia y palpitaciones.

Poco frecuentes: Extrasístoles, arritmia y bradicardia

En cuanto a trastornos vasculares:

Frecuentes: Vasodilatación.

Poco frecuentes: Hipertensión e hipotensión

En lo que respecta a trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Disnea, aumento de la tos, asma, epistaxis y rinitis.

En trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: Dolor de espalda, dolor cervical, mialgia, miastenia, calambres musculares en las piernas, artralgia y espasmo muscular.

Modafinilo y sus efectos vasculares

En el apartado anterior, se describió un breve resumen de los principales efectos adversos que genera el modafinilo frente a diferentes afecciones, entre las reacciones mencionadas, se destaca una con alta frecuencia en cuanto a trastornos vasculares: el efecto vasodilatador. Diferentes estudios como los realizados por: Taneja y colaboradores en el 2005, han demostrado que la activación adrenérgica causada por modafinilo interacciona con la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en diversos pacientes; de igual modo, Yeon y colaboradores en el 2008, lograron determinar que

el consumo de modafinilo provoca un aumento regional del flujo sanguíneo cerebral en las cortezas prefrontales bilaterales. Dichos estudios concluyeron dos resultados:

En primer lugar, el riesgo existente de desarrollo de daño cardiovascular como un efecto a largo plazo por consumo de modafinilo y en segundo, a más investigaciones sobre la capacidad vasodilatadora de este medicamento. Es posible que la vasodilatación mediada por modafinilo sea llevada a cabo por el incremento de HA tras su consumo; esto debido a los efectos desencadenados tras la unión a los receptores H1 y H2, encontrándose el primero en músculo liso, tejido endotelial y cerebro, donde, por medio de un acoplamiento a una proteína G_q, se incrementan los niveles de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) en el organismo, los cuales llevan como consecuencia un aumento de Ca²⁺ intracelular, un cofactor necesario para la actividad de la enzima NOS queda origen al NO (Figura 7) (Derrickson & Tortora, 2012). Por su parte, los receptores H2 se encuentran en mucosa gástrica, músculo cardíaco, mastocitos y cerebro, en donde, por acción de una proteína G_s, aumentan la producción del segundo mensajero adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y por consecuencia, aumenta los niveles de la proteína quinasa A (PKA) la cual genera diversos efectos en el organismo, entre los cuales se ha comprobado un efecto vasodilatador (Figura 8).

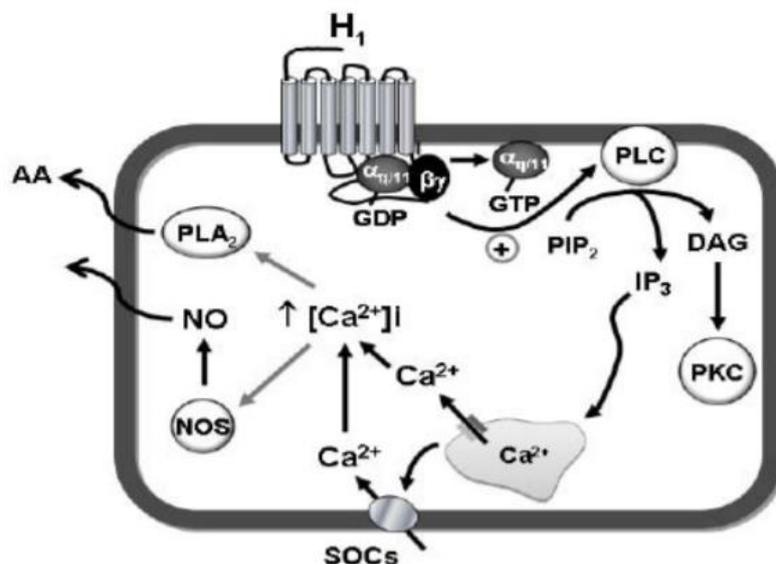


Figura 7. Mecanismo de acción de la histamina unida a receptores H1 acoplados a proteínas G_q. Tomado de Skidgel et al., 2016.

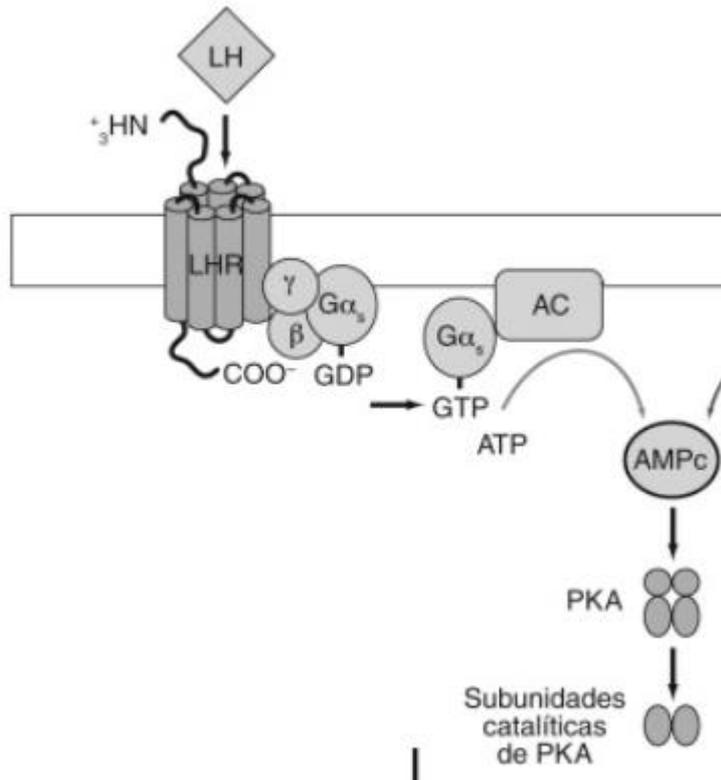


Figura 8. Mecanismo de acción de la histamina unida a receptores H2 acoplados a proteínas Gs. Tomado de Skidgel et al., 2016.

En 2012, Choi, et al; realizaron un experimento en donde se evaluó el efecto de la constricción muscular y el modafinilo; descubrieron un potente efecto inhibitorio sobre los canales de potasio dependientes de calcio, encargados de la contracción del músculo vascular liso, un tipo de tejido muscular involuntario no estriado de los vasos sanguíneos. Encontraron que este efecto inhibitorio fue mediado por un incremento en la actividad de PKA y AMPc, lo que, en palabras de los autores: “sugieren que el modafinilo se puede utilizar como vasodilatador dependiente de AMPc” (Choi et al., 2012).

En otro estudio, realizado por Lee, et al; en 2016, se buscó el efecto que podría tener el modafinilo en la hipertensión pulmonar arterial (PAH), caracterizada por una resistencia y remodelamiento vascular. Los investigadores probaron el modafinilo contra el iloprost, el medicamento por excelencia para la PAH y descubrieron que el modafinilo genera un efecto vasodilatador más eficiente que esté por dos mecanismos: El primero, por una disminución del efecto vasoconstrictor del receptor endotelial tipo 1, conocido como ET-1, (caracterizado por tener un efecto exacerbado en pacientes con PAH) mediada por el aumento en la concentración de AMPc. El segundo, por la inhibición de los receptores $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ por el mecanismo ya estudiado con anterioridad. Con los resultados obtenidos, los autores concluyeron que: “El modafinilo se puede utilizar para tratar enfermedades cardiovasculares y tiene potencial para inducir la relajación de los vasos e inhibir la proliferación excesiva de

células vasculares; por lo que este podría ser un nuevo medicamento para la PAH, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar qué vías están involucradas en la mejora de la PAH por modafinilo” (Lee et al., 2016).

Para el 2018, ya con toda la información recopilada hasta el momento del modafinilo y sus efectos liberadores de NO, el equipo del doctor Bahramnjead, realizó un estudio sobre la acción del medicamento en el umbral de convulsiones crónicas inducidas por pentilentetrazol; en su estudio, además de analizar las concentraciones de GABA con el fármaco, analizó la cantidad de NO liberado en hipocampo tras diferentes dosis de modafinilo durante las convulsiones inducidas. Los resultados demostraron un aumento significativo de NO en el tejido, en comparación con el grupo control; sin embargo, este aumento se encuentra totalmente definido por la relación dosis-respuesta. Observaron, que, a menores dosis de modafinilo, hay una mayor concentración de NO, mientras que, a mayores dosis, la concentración de este disminuye, lo cual indicó que la liberación de NO por modafinilo juega papeles diferentes en un episodio convulsivo (Bahramnjead et al., 2018).

Uno de los últimos experimentos realizados en cuanto a la relación modafinilo-NO, fue llevado a cabo en 2020 por Dejban et. al; ellos buscaron si es que el modafinilo podía ejercer una acción antiinflamatoria en patologías como la colitis, en este caso, inducida por ácido acético al 4% tras un periodo de hambruna de 24 horas. Sus resultados, indicaron un poderoso efecto protector, similar al del fármaco antiinflamatorio dexametasona utilizada como fuente de comparación; además de esto, encontraron un incremento en los niveles de NO en las ratas tratadas con modafinilo, llegando a la conclusión de que: “A través de la vía del NO, el modafinilo podría prevenir la inflamación y la lesión del colon” (Dejban et al., 2020).

Los resultados obtenidos por estos investigadores sugieren que el modafinilo posee una potente capacidad vasodilatadora por la vía de AMPc y la síntesis de NO, lo cual abre a la posibilidad, de que este fármaco pueda ser utilizado, no solo para el tratamiento de afecciones como la narcolepsia, sino también para patologías en las que la inflamación y la obstrucción de los vasos sanguíneos sea un problema crónico y severo. Cabe destacar, que se necesitan más investigaciones que respalden este punto y que logren que el modafinilo se utilice como un tratamiento seguro para más enfermedades.

Sin embargo y a pesar de que la vasodilatación sea un efecto benéfico para el organismo tras el consumo de modafinilo, no podemos dejar de lado que un sector de la población podría abusar de este de manera injusta en determinadas situaciones, como lo es en el deporte. Por ello, la WADA, ha dejado en claro que el modafinilo no puede ser utilizado en ningún evento deportivo, tanto por sus propiedades estimulantes como su capacidad de mejora del rendimiento físico. Pero ¿qué sucede si hay medicamentos de libre venta en el mercado que generen el mismo efecto vasodilatador y no hayan sido identificados por la WADA o cualquier otra

organización? O peor aún ¿qué sucede si hay medicamentos cuya estructura química es igual o similar al modafinilo y de manera inadvertida se obtengan efectos secundarios favorables en diversas situaciones, como el deporte? Lo correcto sería realizar un estudio comparativo de estos medicamentos “sospechosos” y sus efectos en el organismo, para así confirmar o refutar, si pueden generar los mismos efectos con igual o mayor potencia.

Capítulo 4. Antihistamínicos ¿Posibles sospechosos en el dopaje?

En el capítulo uno, se mencionó que la WADA publica y actualiza cada año una lista de sustancias y métodos de control antidopaje y cuyo uso por cualquier deportista o atleta de alto rendimiento durante una competición, será sancionado. Sin embargo, existen algunas sustancias que son excepciones a esta lista, con un permiso especial conocido como autorización de uso terapéutico. Para este permiso, el deportista, o su representante legal en caso de que el deportista sea menor de edad, es quien debe presentar la solicitud para la concesión de una autorización de uso terapéutico ante el comité de autorizaciones de uso terapéutico. La decisión de tramitar una autorización terapéutica debe de cumplir los siguientes criterios:

- Que sea necesario el tratamiento de una emergencia o tratamiento de una condición médica aguda.
- Que el deportista experimente problemas significativos de salud sin tomar la sustancia o método prohibido.
- Que el uso terapéutico de la sustancia no cause una mejora significativa de su rendimiento deportivo.
- Que no exista otra alternativa terapéutica razonable al empleo de dicha sustancia o método prohibido (Drobnic, 2010).

Existen poco menos de 100 sustancias y/o principios activos que pueden ser autorizados por el comité y utilizados por los deportistas. Entre estas, encontramos: el ácido acetil salicílico, el ácido fórmico, la azatioprina, la hidroxicloraquina, el ibuprofeno, la lidocaína, el paracetamol, la penicilina, entre otros; hablando entonces de sustancias que generan efectos no dopantes en el organismo que van desde una anti-trombosis hasta una inmunosupresión (Deporte, 2015). Pero en esta lista se destacan algunos fármacos que tienen un potente efecto antihistamínico a nivel sistémico.

Es importante recordar que, la histamina es una amina primaria derivada del imidazol, que se encuentra ampliamente distribuida en las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio, al igual que en la piel. La mayor fuente de HA en el cuerpo humano son los mastocitos tisulares; almacenándose en forma inactiva dentro de los gránulos basófilos de estos y de leucocitos circulantes. En respuesta a ciertos estímulos, tales como un daño epitelial producido por toxinas, estas células liberan HA, que inmediatamente produce la dilatación de los vasos sanguíneos y provoca edema por

extravasación de líquidos y proteínas plasmáticas. Por tanto, es evidente el papel de la histamina en la respuesta inmunitaria y en la inflamación del organismo. Además de esto, participa en los procesos asociados a reacciones alérgicas, secreción ácida-gástrica y, probablemente, neurotransmisión central y periférica (Benedí, 2005).

Se han identificado tres tipos de receptores para la histamina: H1, H2, H3. Los tipos H1 y H2 son los responsables, fundamentalmente, de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas, mientras que el H3 tiene un papel esencialmente modulador de la liberación de histamina.

La estimulación de los receptores H1 produce contracción en la musculatura lisa de las vías respiratorias y tracto gastrointestinal, causando, además, prurito, dolor y estornudos, a través de la estimulación sensitiva nerviosa; y como se había revisado en el capítulo 3, también produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipotensión y formación de edema. Los receptores H2 se hallan principalmente en la mucosa gástrica, el útero y el cerebro; estimulando la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, así como la relajación. Los receptores H3 se encuentran en una pequeña proporción en los tejidos periféricos, aunque se ha podido detectar su presencia en pulmón, estómago, intestino y páncreas. La activación de los receptores H3 presinápticos se ha asociado con una reducción en la liberación de neurotransmisores, incluyendo la propia HA, NE, 5-HT y ACh, desde las terminaciones nerviosas (Benedí, 2005).

Para poder regular los efectos de la histamina en el organismo (por ejemplo, en el caso de una alergia), se crearon los fármacos antihistamínicos (antagonistas del receptor H1), que son uno de los grupos farmacológicos más utilizados a nivel mundial. Se trata de un amplio grupo compuesto por sustancias que presentan algún parecido estructural con la histamina, motivo por el cual, se prefiere clasificarlos por sus propiedades farmacológicas con importancia clínica. El descubrimiento de los antihistamínicos se inició por curiosidad académica en 1937 y rápidamente fue desarrollada por la industria farmacéutica. La síntesis fue realizada por Rhône-Poulenc Laboratories quienes hicieron el primer antihistamínico para tratar la anafilaxia y las reacciones alérgicas en 1942: la fenbenzamina (también conocida como antergan). A ésta le siguieron: la clorfeniramina, la bromfeniramina, la prometazina y la ciclizina; conocidos como "los antagonistas del receptor de H1 clásicos". Posteriormente, en la década de 1980, se identificaron otros compuestos con escasa capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, los llamados antagonistas del receptor H1 de "segunda generación" (Simons & Simons, 2008). Un breve resumen de los fármacos antihistamínicos se encuentra en la figura 9. Como el antagonismo del receptor H1 también suprime una serie de vías de señalización diferentes dentro del SNC, incluidas las implicadas en la excitación (lo que conduce a la somnolencia y la sedación), se buscó una contramedida que hiciera seguro a los antihistamínicos H1 evitando la supresión de la excitación. Para esto, en 1948, G.D. Searle & colaboradores introdujeron el dimenhidrinato (Dramamine), que consiste en

difenhidramina con 8-cloroteofilina (un estimulante derivado de la teofilina). Con esto mismo, en 1949, se demostró que la difenhidramina misma (bajo el nombre de Benadryl) alivia las náuseas y los vómitos inducidos por la estreptomocina en pacientes con tuberculosis pulmonar (Grauer, 2019).

Tabla 1.
Principales antihistamínicos H₁ (AH₁)

Grupo químico	AH ₁ clásicos	AH ₁ segunda generación
Etanolaminas	Difenhidramina Dimenhidrinato Carbinoxamina Clemastina	
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelenamina Oxatomida Antazolina	
Alquilaminas	Bromfeniramina Clorfeniramina Dexclorfeniramina Dimetindeno, doxilamina Triprolidina	
Piperazinas	Clorciclizina, hidroxyzina, meclozina, flunarizina	Cetirizina
Fenotiazinas	Dimetotiazina, prometazina, tieliperazina, trimeprazina	Mequitazina
Piperidinas	Ciproheptadina, ketotifeno	Azatidina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina
Varios	Cinarizina, fenindamina, pizotifeno	Azelastina, levocabastina, mizolastina

Figura 9. Principales fármacos con efecto antihistamínico clásicos y segunda generación.
Tomado de Benedí, 2005.

Debido a que los efectos que tiene la histamina en el organismo no son ergogénicos, ergolíticos o neutros, es que entendemos por qué la WADA no considera a las sustancias con propiedades anti histaminérgicas como un control necesario en el dopaje; todo lo contrario, ya que se han reportado casos de deportistas que presentan cuadros clínicos de asma, alergias e incluso desórdenes autoinmunes, por mencionar a algunos, se encuentran: el nadador Michael Phelps, el futbolista David Beckham, el corredor Mo Farah y el basquetbolista Dennis Rodman (Figuroa, 2021). Sin embargo, no podemos considerar y aceptar que todos los fármacos pertenecientes a un grupo “aprobado” por la WADA, como es el grupo de los antihistamínicos, no generan un efecto secundario en el organismo que potencie el rendimiento de un deportista durante una competencia. Por ende, es necesario realizar pruebas rigurosas que permitan analizar el efecto que generan dichas sustancias a corto plazo en un deportista, así como sus componentes y metabolitos generados durante la biotransformación. Mientras que la mayoría de los fármacos de este grupo consisten en un solo compuesto químico, el dramamine se encuentra formado por dos

compuestos con diferente actividad biológica una vez que son metabolizados en el organismo: La difenhidramina y la 8-cloroteofilina.

Dramamine y sus efectos farmacológicos

El dramamine o dimenhidrinato (DMH) ($C_{24}H_{28}ClN_5O_3$) fue sintetizado por primera vez en 1948 por G.D. Searle & colaboradores; desde ese entonces y hasta la actualidad, se administra en una dosis de 50 a 100 mg (1 o 2 tabletas) cada 4 o 6 horas sin exceder de 8 tabletas en 24 horas (400 mg) (Johnson, 2017) y se utiliza como un antiemético para prevenir y tratar las náuseas y vómitos asociados a los viajes en avión o en barco, además de la hiperémesis gravídica (náuseas intensas durante el embarazo); más no es eficaz en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos producidos por la quimioterapia (Borja & Capdevila, 2003). De igual manera, el dimenhidrinato es un fármaco con propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas y antivertiginosas cuando es administrado por vía oral y parenteral; sin embargo, se desconoce con exactitud el mecanismo mediante el cual desencadena estos efectos en el organismo. Se sospecha que está implicado en la disminución de la estimulación vestibular del sistema auricular, actuando en principio sobre el sistema otolítico y, a dosis superiores, sobre los canales semicirculares y la depresión de la función laberíntica (Sanitarios, 2021). Químicamente, el dramamine es una sal compuesta por dos grupos farmacológicos diferentes; siendo el primero de estos y la parte activa, la difenhidramina o DP (2 (difenilmetoxi)-N, N-dimetiletamina) que se encuentra en una proporción menor al 55.5% pero mayor al 53% de la formulación en seco (figura 10a). El segundo componente, es la 8-cloroteofilina, que se encuentra en una proporción menor al 47% pero mayor al 44% de la formulación en seco (figura 10b).

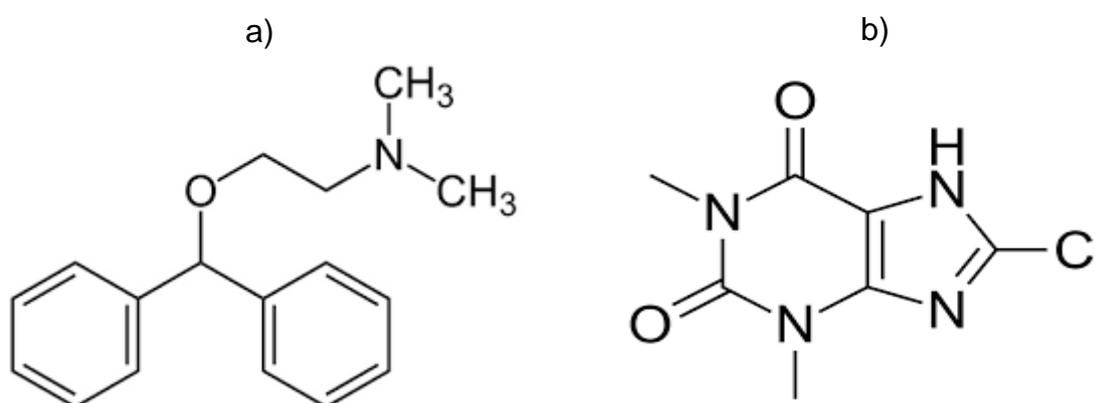


Figura 10. Estructura química de la difenhidramina (a) y la 8-cloroteofilina (b). Tomado de López, 2022.

Difenhidramina (DP)

La DP, se ha identificado como el componente activo de DMH, debido a que funciona como un antagonista competitivo del receptor de histamina H1 en el músculo liso del

tracto gastrointestinal y respiratorio evitando la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad inducida por la histamina; además, bloquea los receptores H1 en el SNC que participan en la regulación de las funciones del sistema neuroendocrino, el comportamiento ingestivo, la termorregulación, la regulación cardiovascular y la excitación (Halpert et al., 2002). De igual modo, se ha observado un efecto bifásico de la actividad motora de humanos y animales de laboratorio tras ser administrados con DP. Por ejemplo, las inyecciones de histamina en los ventrículos laterales de ratas producen una respuesta motora bifásica: la disminución de la actividad en los primeros 20 minutos tras la inyección, seguida de un período de hiperactividad. Se ha visto que el pretratamiento con un antagonista del receptor H1 logra bloquear ambos efectos (Evans & Johanson, 1989). Por otro lado, se ha informado que el antihistamínico DP induce la excitación motora en los monos (Kalivas, 1982). No está claro en la actualidad si estas diferencias en la activación motora están relacionadas con la dosis del fármaco, la vía de administración, la especie o alguna otra variable experimental, y se necesitan más estudios al respecto.

Aunque DP actúa en el receptor H1 se ha demostrado que tiene efectos antidepresivos, ansiolíticos y eufóricos después de su administración, lo que sugiere que también puede interactuar, ya sea directa o indirectamente, con otros sistemas de neurotransmisores (López, 2022). Específicamente se ha descubierto que la DP puede antagonizar los receptores muscarínicos, modular el funcionamiento de la serotonina, potenciar el sistema noradrenérgico, mejorar los niveles de dopamina o interactuar con los receptores opioides del organismo (Halpert et al., 2003). A continuación, se desarrolla con más detalle las interacciones de DP con algunos neurotransmisores del SNC:

- DP y ACh

La histamina y la acetilcolina tienen varias características similares: la distribución regional de los dos neurotransmisores dentro del SNC es similar; ambos aumentan los niveles intracelulares de GMPc en la neurona postsináptica y los perfiles de desensibilización a largo plazo de ambos son comparables. Además, la administración de fármacos antihistamínicos produce efectos similares a los de la administración de fármacos anticolinérgicos, incluidos: trastornos del pensamiento, alucinaciones, amnesia y delirio, así como analgesia. Esto puede deberse a un efecto excitador sobre la liberación de ACh que está modulado por la actividad del receptor H1 (Brown et al., 2001). Otros efectos anticolinérgicos clásicos, como la midriasis, que se observan después de la administración de antihistamínicos, pueden ser el resultado del bloqueo del receptor colinérgico muscarínico. De acuerdo con estas nociones, los pacientes esquizofrénicos pueden ser particularmente susceptibles al abuso de DMH debido a su capacidad para aliviar los síntomas extrapiramidales que son causados por fármacos antipsicóticos y que son sensibles al tratamiento anticolinérgico (Bartlik et al., 1989). En conjunto, esta evidencia sugiere que los antihistamínicos pueden afectar directamente la neurotransmisión colinérgica o que

puede haber una superposición funcional entre los sistemas colinérgico e histaminérgico.

- DP y NE

Los efectos antidepresivos potenciales de los antihistamínicos también pueden estar relacionados con su capacidad para inhibir la recaptación de NE. Además, los efectos analgésicos de la administración de fármacos antihistamínicos pueden explicarse, al menos parcialmente, por su interacción con el sistema de noradrenalina, porque los aumentos de la actividad de la noradrenalina producen analgesia (Rumore & Schlichting, 1986).

- DP y DA

Se ha observado que la administración central de histamina aumenta la actividad del sistema de dopamina-mesolímbico, efecto que es bloqueado por los antagonistas del receptor H1, pero no por el H2 (Fleckenstein et al., 1993). Por otro lado, la administración periférica de antihistamínicos aumenta la liberación in vivo de dopamina estriatal, particularmente, en el núcleo accumbens e inhibe la captación de dopamina estriatal. Los estudios de comportamiento han encontrado que la administración del bloqueador del receptor de DA de tipo D1 suprime el efecto potenciador de los antihistamínicos sobre el lugar administrado. Este resultado implica la actividad del receptor D1 en las acciones reforzadoras de los antihistamínicos (Suzuki et al., 1991). Esta aparente discrepancia, que tanto los agonistas como los antagonistas de la histamina potencian la actividad de la DA en el núcleo accumbens, puede estar relacionada con mediciones in vivo versus ex vivo y/o vías de administración central o periférica. En cualquier caso, está claro que los agentes histaminérgicos modulan la actividad dopaminérgica.

8-cloroteofilina

El otro componente característico del DMH, es la 8-cloroteofilina; un fármaco perteneciente al grupo de las metilxantinas (alcaloides estimulantes del SNC compuestos por la teofilina, la teobromina y la cafeína) cuyos efectos fisiológicos se atribuyen a dos mecanismos diferentes:

1. La inhibición de la enzima fosfodiesterasa (FDE).

Dentro del organismo la FDE juega un rol importante al hidrolizar nucleótidos cíclicos, principalmente AMPc y GMPc. La inhibición de este proceso por efecto de las metilxantinas aumenta las concentraciones de los nucleótidos que regulan la actividad celular, interfiriendo en el tono del músculo liso, la secreción de mediadores y disminuyendo la actividad inflamatoria, lo que conduce a la broncodilatación y a un aumento en el movimiento ciliar; así también, mejoran el intercambio gaseoso, el

estímulo respiratorio, el funcionamiento diafragmático y puede mejorar la tolerancia al ejercicio. Este mecanismo de acción se puede observar en la figura 11, donde se usa como objeto de estudio a la teofilina, y es por esto, que las metilxantinas se utilizan desde hace más de 100 años para tratar la EPOC en los estadios severos “estables” y en las exacerbaciones (Barnes, 2010).

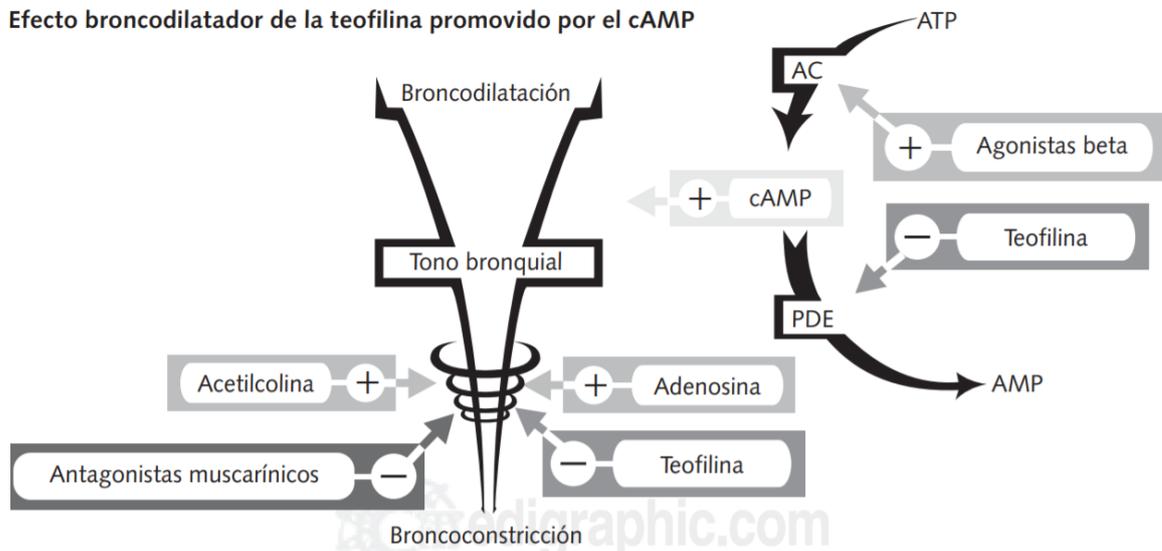


Figura 11. Mecanismo de acción de la teofilina.
Tomado de ((Martínez & García, 2006).

2. El bloqueo de los receptores de adenosina.

La adenosina, es un nucleósido de purina ubicuo que tiene un efecto inhibitor general sobre la actividad neuronal cuando se une a sus receptores tipo 1 (A1) y cuando la actividad de esta disminuye, por una unión con sus receptores tipo 2 (A2), se produce un aumento de la neurotransmisión central (Barnes, 2010). Sin embargo, las metilxantinas, tienen la capacidad de inhibir a ambos receptores con la misma afinidad, por lo que es poco probable que el aumento de la adenosina tenga un efecto benéfico in vivo sobre diferentes tejidos, entre ellos, el músculo liso de las vías respiratorias normales, ya que estas se contraen en presencia de adenosina en los pacientes asmáticos a través de la liberación de histamina y leucotrienos por una estimulación de los mastocitos, generando un efecto contrario a la inhibición de la FDE.

Sin embargo, algunos autores como Snyder *et al.* y Spealman, R desde los años 80 con sus investigaciones en ratas y en monos araña, respectivamente, indican que es probable que la 8-cloroteofilina produzca excitación por el bloqueo de los receptores A1; observándose así efectos estimulantes psicomotores después de la administración de esta teofilina (Snyder *et al.*, 1981), (Spealman, 1988). Por ejemplo, encontraron que la adenosina inhibe los sistemas de DA; y que la reducción de la influencia de la adenosina a través del bloqueo del receptor de esta conduce a un

aumento de la neurotransmisión de DA y el consiguiente aumento de la actividad motora, por lo que sospecharon que el antagonismo en el receptor de adenosina A1 puede ser responsable de los efectos estimulantes de las metilxantinas y motivo por el cual se administra junto con la DP (Halpert et al., 2002).

Desde 1962, es bien conocido que la cantidad de 8-cloroteofilina presente en una dosis estándar de DMH (1 a 2 tabletas cada 4 o 6 horas/ 25 a 50 mg del compuesto activo) no tiene efectos estimulantes en humanos (Wendt et al., 1962). Sin embargo, los efectos conductuales y metabólicos inducidos por dosis más altas de este agente son poco conocidos, por lo que es necesario realizar más estudios al respecto de la relación dosis-efecto en humanos.

En resumen, el DMH es un fármaco cuyas propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas y antivertiginosas pueden ser explicadas por la actividad biológica de sus componentes. Mientras que la DP produce el principal efecto antiemético por la inhibición directa de los receptores histaminérgicos H1, la 8-cloroteofilina produce el efecto antivertiginoso y motor-estimulante debido al aumento de la liberación de DA por la inhibición de los receptores de adenosina. Aunque, permanece desconocido si los efectos conductuales se deben a las acciones anti histaminérgicas de DP, a las acciones estimulantes de 8-cloroteofilina o a un sinergismo de los dos.

Dramamine y sus propiedades farmacológicas

Es importante conocer y entender tanto el mecanismo farmacocinético y farmacodinámico de cualquier sustancia que sea utilizada para el tratamiento, mejoría o resolución de una patología determinada y el dramamine no es una excepción a esta regla. Ya se estudió con anterioridad el mecanismo de acción y los efectos que este desencadena en el organismo, ahora es momento de comprender cómo es su proceso de biotransformación, sus interacciones con otros fármacos y precauciones a considerar antes de su administración y/o consumo.

Farmacocinética

De acuerdo con lo reportado en la literatura, el dramamine es un complejo equimolar cuya formulación consta de una proporción del 55% de DP y 45% de 8-cloroteofilina; pero, a pesar de que ambos grupos farmacológicos dan origen al DMH, se tienen reportes acerca de la diferencia existente en el proceso de biotransformación de ambos compuestos (Sanitarios, 2021).

Absorción

El DMH al ser administrado por vía oral y parenteral, presenta muy buena absorción (biodisponibilidad de entre 42 y el 62%). Los efectos antieméticos aparecen a los 15-30 minutos de su administración oral, a las 20-30 minutos después de su administración intramuscular y casi inmediatamente después de su administración

intravenosa, haciendo que la duración del efecto sea de 3 a 6 horas. Se alcanzan las máximas concentraciones plasmáticas de DMH en humanos a las 2 o 3 horas (Vademecum, 2010).

Distribución

DHM presenta una unión a proteínas plasmáticas del 98-99%, por lo que se distribuye eficientemente a todos los tejidos, incluida la placenta y el SNC. El volumen de distribución va de entre 3,3 y 6,8 L/kg (Vademecum, 2010).

Biotransformación

El DMH se metaboliza de forma extensa y rápida en el hígado dando lugar a la formación de metabolitos polares y no polares. Experimenta una n-desmetilación hepática de primer paso muy extensa a través de CYP2D6; una desmetilación menor a través de CYP1A2, 2C9 y 2C19; y grados más pequeños de metabolismo en el sistema pulmonar y renal (Vademecum, 2010). Se tiene reportado que la DP es metabolizada extensamente en el hígado, eliminándose en forma de metabolitos en la orina de 24 horas con una semivida de eliminación de 3.5 horas (Sanitarios, 2021); por otra parte, se desconoce con exactitud el mecanismo mediante el cual la 8-cloroteofilina es metabolizada en el hígado y/o si esta requiere de un procedimiento específico de biotransformación

Eliminación

La mayor parte de los metabolitos, así como una pequeña proporción no transformada, se eliminan por orina, con una semivida de eliminación que oscila entre 1 y 4 horas (Vademecum, 2010).

Contraindicaciones e interacciones farmacológicas

El DMH es un medicamento que solo debe de ser utilizado para prevenir los efectos vertiginosos producidos por el movimiento marítimo o terrestre, por lo que está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, a la DP y a la 8-cloroteofilina. De igual modo, puede producir somnolencia y debe ser utilizado con precaución en pacientes que deben conducir o manejar maquinaria.

En los pacientes con enfisema, EPOC, bronquitis crónica o asma, el DMH puede empeorar la situación al aumentar la viscosidad de las secreciones bronquiales. Debe evitarse el uso de este fármaco durante una crisis de asma o en la exacerbación de la EPOC, aunque estas enfermedades no excluyen su utilización si fuera necesario.

DMH se debe utilizar con precaución en enfermos cardíacos o con arritmias; ya que sus efectos anticolinérgicos pueden ocasionar reacciones adversas en estos pacientes, incluyendo taquicardia, arritmias, hipotensión y alteraciones electrocardiográficas.

La atropina y otras sustancias atropínicas (antidepresivos tricíclicos, anti parkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramidas y neurolépticos con fenotiazina), pueden potenciar los efectos anticolinérgicos provocando retenciones urinarias, estreñimiento y sequedad de boca.

Los efectos anticolinérgicos y sedantes del dimenhidrinato pueden ser potenciados por inhibidores de monoamina oxidasa, por lo que la procarbazina puede aumentar el efecto del DMH; además de que aumenta el efecto de la adrenalina, noradrenalina y otros simpaticomiméticos (Vademecum, 2010).

Reacciones adversas

Uno de los efectos adversos más peligrosos que se presenta en el consumo elevado y excesivo de DP (dosis >400 mg/kg) es la dependencia al mismo. Como ya se mencionó con anterioridad, la DP activa la vía de la dopaminérgica-mesolímbica y provoca la liberación de esta en el núcleo accumbens, generando una sensación de euforia para el consumidor. De igual modo, se conoce que el antagonismo central de los receptores H1 por DP también puede inhibir la recaptación de DA en el cuerpo estriado, lo que lleva a niveles elevados de la misma y produce el "gusto por la droga" y "disposición a tomar la droga de nuevo" según un estudio realizado por Halpert, A en 2002; esto se ha observado y comprobado en pacientes con antecedentes de abuso de barbitúricos (Halpert et al., 2002). La revisión bibliográfica hecha por Bahji, A. et al. en 2020, habla sobre un estudio que informa que la DP puede servir como un refuerzo para las personas con antecedentes de abuso de sedantes; los participantes de dicho estudio calificaron las medidas directas de refuerzo de drogas, como "de agrado" y "buenos efectos" (Bahji et al., 2021). Como en otros casos de abuso de sustancias, no está claro si el potencial de dependencia del DP por DMH surge sólo de sus propiedades farmacológicas o si otros factores (socioeconómicos, ambientales o fisiológicos) se encuentran implicados.

De manera global, el resto de los efectos adversos del DMH se deben a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos, siendo éstos de carácter leve y transitorio. Durante el periodo de utilización del DMH por diferentes pacientes, se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud (Vademecum, 2010).

En cuanto a trastornos cardiacos:

En ocasiones puntuales y normalmente en caso de sobredosis se pueden producir taquicardia, palpitaciones y otras arritmias cardiacas como extrasístole o bloqueo cardiaco.

En afecciones del sistema nervioso:

Aparece la somnolencia y la sedación. También se ha descrito cefalea, vértigo y mareo.

En lo que respecta a trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

En ocasiones se puede producir un aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales, que pueden dificultar la respiración.

En trastornos vasculares

Se han descrito casos variables de hipotensión o hipertensión arterial.

Con lo anterior, entendemos que el DMH es un antihistamínico, anticolinérgico y antivertiginoso que puede llegar a presentar un efecto motor-estimulante, gracias a la 8-cloroteofilina presente en la formulación. Sin embargo, este efecto no ha sido demostrado, pero no podemos dejar a un lado las similitudes que el dramamine tiene con el modafinilo, principalmente en su estructura química, ya que fisiológicamente, ambos medicamentos generan efectos contrarios en el organismo a pesar de compartir una capacidad de incrementar los niveles de dopamina en el mismo a través de diferentes vías. En la figura 10 podemos observar una comparación entre el neuro estimulante modafinilo y la difenhidramina, el componente de mayor proporción en el dramamine. A simple vista, resalta que estas dos aminas, comparten dos anillos aromáticos en la cadena principal y casi en la misma posición, lo que las hace susceptibles a generar el mismo resultado frente a diferentes reacciones químicas a pesar de los diferentes grupos radicales que componen a cada uno de los fármacos.

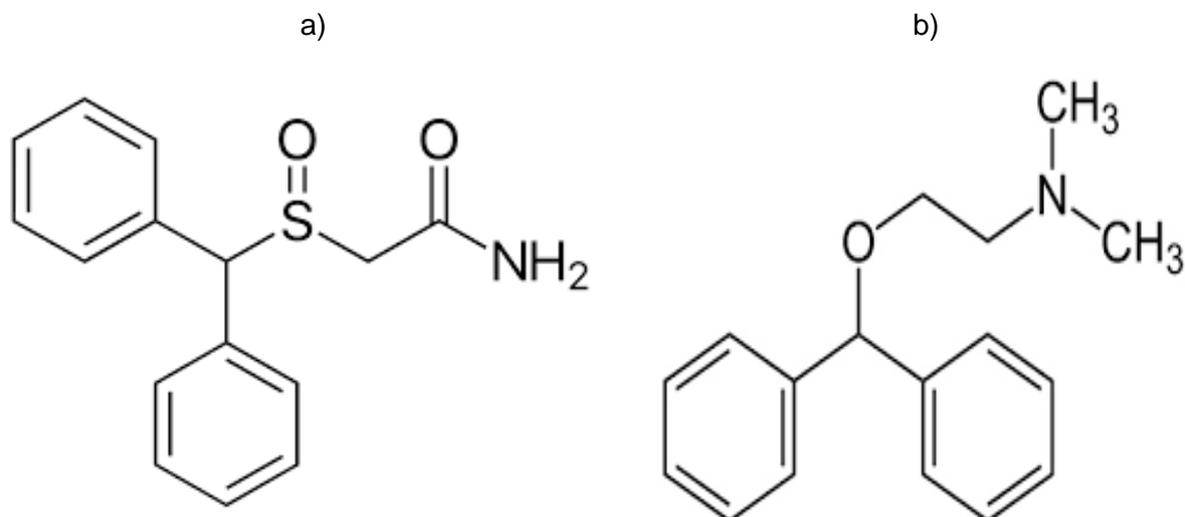


Figura 12. Comparación entre la estructura química de modafinilo (a) y difenhidramina (b)

Debido a esta pequeña pero importante similitud, se podría explicar porque las pruebas antidoping para la esgrimista Paola Pliego realizadas en México en 2016 fueron positivas para modafinilo, cuando pudo haber una posible confusión con la difenhidramina del medicamento dramamine al momento de la identificación, afectando a la deportista gravemente en su carrera personal y profesional (Pereyra, 2016). Este caso en particular nos deja con muchas preguntas y dudas sobre la composición química del dramamine, su posición como un posible agente dopante y cuales podrían llegar a sus efectos secundarios no nocivos para el organismo.

Definición del problema

En el deporte, el uso de sustancias que mejoran el rendimiento físico da origen a una ventaja injusta a todos aquellos competidores que las consuman. Actualmente diversas organizaciones como la WADA, se encargan de evitar el dopaje en el deporte mediante la actualización constante del listado con sustancias no permitidas. Sin embargo, los efectos del abuso de ciertos fármacos de libre venta como el Dramamine han levantado sospecha sobre si afecta o no el desempeño físico de atletas profesionales de alto rendimiento.

Justificación

El dopaje en el deporte es una preocupación continua para mantener la integridad y la equidad en las competiciones. El uso de sustancias que mejoren el rendimiento puede otorgar a los atletas una ventaja injusta sobre sus oponentes, lo que socava los principios fundamentales del juego limpio y la competencia justa. Por lo tanto, es esencial investigar y evaluar continuamente nuevas sustancias que puedan estar siendo utilizadas con fines dopantes.

El dramamine, cuyo principio activo es la difenhidramina, es un medicamento antihistamínico y antiemético comúnmente utilizado para tratar el mareo y las náuseas asociadas con los viajes. Sin embargo, existe un creciente interés en el potencial uso del dramamine como estimulante del NO, una molécula que juega un papel crucial en la regulación del flujo sanguíneo, la vasodilatación y el transporte de oxígeno a los tejidos. Si el dramamine se utilizara como estimulante del NO, podría ofrecer ciertas ventajas a los atletas, como una mayor oxigenación muscular y una mejor resistencia física. Estos efectos podrían mejorar el rendimiento deportivo y dar una ventaja injusta a quienes lo consuman (Violando así los principios del juego limpio).

Por lo tanto, es fundamental llevar a cabo una investigación científica exhaustiva para determinar si el dramamine realmente puede actuar como estimulante del NO y modular el tono vascular promoviendo la vasodilatación, de ser así, evaluar los posibles efectos sobre el rendimiento deportivo. Esta investigación permitirá tomar decisiones fundamentadas sobre la inclusión del dramamine en la lista de sustancias prohibidas para el dopaje en el deporte.

Pregunta de investigación

¿El dramamine a dosis altas (≥ 200 mg/kg) mejora el desempeño físico mediante del incremento de los niveles de óxido nítrico al modular el tono vascular?

Hipótesis

La administración de dramamine a una dosis de 200 mg/kg podría mejorar el desempeño físico de ratas Wistar hembra, a través del aumento en los niveles de óxido nítrico en diferentes tejidos, al promover un efecto vasodilatador.

Objetivo general

Evaluar el efecto del dramamine y compararlo con el modafinilo sobre el rendimiento físico mediante pruebas de nado forzado, la cuantificación de óxido nítrico y el estudio de la reactividad vascular a fenilefrina y acetilcolina en ratas Wistar hembra, para determinar si el consumo de este fármaco podría ofrecer ventaja de desempeño en el ejercicio físico como lo hace el modafinilo.

Objetivos particulares

1. Estandarizar la cuantificación de NO por medio de la reacción de Griess utilizando Cloruro de Vanadio III como agente reductor en muestras de pulmón, aorta, suero y corazón, para determinar si existe un incremento en la concentración de NO tras la administración de dramamine a dosis de 50 y 200 mg/kg.
2. Administrar diferentes dosis de dramamine y modafinilo a ratas Wistar hembras por vía peritoneal para observar y diferenciar el efecto que produce la administración de modafinilo y dramamine a una dosis terapéutica y a una dosis elevada sobre el desempeño en la actividad física.
3. Mediante pruebas de nado forzado, evaluar el desempeño físico de las ratas tras una hora de administración, con el propósito de generar y replicar un gasto físico instantáneo similar al de un deportista de alto rendimiento.
4. Obtener muestras de pulmón, aorta, suero y corazón de todos los grupos experimentales, con el fin de determinar la cantidad de NO presente en los tejidos tras la actividad física.
5. Cuantificar los niveles de NO por medio de la reacción de Griess previamente estandarizada en todos los tejidos, para estudiar y analizar el comportamiento del NO tras una actividad física estimulada por dramamine y modafinilo.
6. Evaluar la relación que existe entre el Sistema Nervioso Simpático y Parasimpático con el dramamine mediante pruebas de reactividad vascular para conocer y profundizar sobre los efectos del medicamento sobre la vasodilatación.

Metodología

Animales

Se utilizaron 50 ratas Wistar hembra de 12 meses de edad con el fin de tener una similitud en las condiciones en las cuales se presentó el falso positivo en Paola Pliego, esto también con el fin de disminuir posibles variaciones en los resultados debido a una diferencia de presión arterial sistólica y diastólica entre machos y hembras (Maris et al., 2005) lo cual puede llevar a una alteración de los resultados vasculares y coronarios esperados por parte de los machos. Estas ratas, fueron obtenidas del bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM. Los animales se mantuvieron a 25°C bajo 12 h de oscuridad y 12 h de luz, con libre acceso a agua y alimento. Todos los procedimientos se realizaron siguiendo los lineamientos de la Regulación Federal para la experimentación y cuidado de animales (SAGARPA, NOM-062-ZOO, 1999, México). Este proyecto se realizó bajo la autorización de Comité Interno de Cuidado de Animales de Experimentación de FES Cuautitlán, con folio de registro C21_04.

Diseño experimental

La experimentación se realizó con un total de 20 ratas Wistar hembra aleatorizadas por distribución curva japonesa en 4 grupos: Control (SSF 0.9%), Modafinilo (50 mg/kg), Dramamine o DIM (50 mg/kg), Dramamine o DIM (200 mg/kg). Estos cuatro grupos fueron utilizados con el fin de poder observar y diferenciar el efecto que produce tanto la administración de modafinilo como de dramamine a una dosis terapéutica y a una dosis elevada sobre el desempeño en la actividad física. Dicha actividad, se evaluó utilizando el modelo de nado forzado.

Prueba de nado forzado

El nado forzado, es un modelo que aporta datos relevantes, Stryjek, R. sugiere el uso de pruebas de nado forzado, junto con otras, ya que son de gran utilidad para evaluar, comparar y diferenciar no solo la resistencia física de las ratas de campo y de laboratorio, sino que también, permite evaluar el incremento físico bajo diversas condiciones experimentales (Stryjek et al., 2012). El test de nado forzado en esta tesis se utilizó como una prueba que nos permite evaluar la capacidad de las ratas para hacer ejercicio. Este modelo ha sido utilizado por diversos investigadores para evaluar fármacos antidepresivos (Can et al., 2012; Castagné et al., 2011). Sin embargo, diversos autores como Horckmans han utilizado esta prueba de nado forzado para evaluar la capacidad para realizar ejercicio en modelos murinos (Correia et al., 2022; Furlani et al., 2008; Horckmans et al., 2012). Sin embargo, el procedimiento puede provocar un estrés intenso en las ratas cuando se realiza de manera espontánea y puede afectar significativamente sus parámetros fisiológicos, lo que altera la validez de los resultados de la investigación. Por este motivo, fue necesario dar un entrenamiento previo a las ratas 24 horas antes de la

experimentación para evitar anomalías en los resultados vasculares (Stryjek et al., 2012).

Para realizar la prueba las ratas fueron entrenadas 24 h antes durante 15 minutos en una cámara para nado forzado de 20 cm x 20 cm x 20 cm con un volumen total de 8.000 cm³. Previo a la prueba, se les administro el medicamento a las ratas con las dosis indicadas para cada grupo por vía intraperitoneal. Todas las pruebas se realizaron a la misma hora y tuvieron una duración de 5 minutos y se tomó en cuenta el tiempo de natación y flotación, donde se asignó un punto por cada 5 segundos de natación, flotación continua e intentos de trepado. Las sesiones fueron grabadas en vídeo para su posterior análisis.

Extracción y tratamiento de las muestras

Tras una hora de administración del tratamiento farmacológico, las ratas se sacrificaron con pentobarbital sódico (100mg/kg) (Mohamed et al., 2020) y se recolectaron muestras de pulmón, aorta, suero y corazón de cada una de las ratas en los diferentes lotes. Inmediatamente se almacenaron a ultracongelación (-80°C). Previo a la cuantificación las muestras fueron atemperadas para poder ser pesadas y disgregadas. Una vez acondicionadas se pesaron 100 mg de corazón y pulmón, 80 mg de aorta y 100 µL de suero y se le agregaron 200 µL de una solución de precipitación de proteínas de etanol y agua (7:1) y se disgregaron mediante un tijeo. Una vez listo se agitó en vortex con soporte manual por una hora y media. Pasado este tiempo, se centrifugaron las muestras a 14,500 rpm por 20 minutos.

Preparación de la curva de Vanadio para la cuantificación de NO.

En la estandarización de la técnica para cuantificar NO utilizando como agente reductor Cloruro de Vanadio (VCl₃) en la reacción de Griess, se utilizó una solución al 0.8% de la misma preparada en HCl al 10%; es imprescindible que la solución final permanezca alejada de la luz y sea filtrada con papel filtro de poro fino con tamaño de poro de 1 µm previo a ser empleado para la lectura en espectrofotómetro y en lector de microplacas.

Para la estandarización de la curva, se utilizó un stock de nitrato de sodio (NaNO₃) con concentración de 2.3x10⁻⁴ M además de una solución de Sulfanilamida (SULF) al 2% en HCl al 10% y una solución de N-(1-naftil) etilendiamina (NED) al 0.2% en HCl al 10% y se agregaron en celdas semi micro cuvette de 1.75ml para lectura en espectrofotómetro en el siguiente orden: Stock > VCl₃ > SULF > NED > Agua destilada con un volumen final de 500 µL. Se calibró el espectrofotómetro (Cole-Parmer 83059-10) a una longitud de onda de 540 nm realizando lecturas por triplicado. La curva de calibración establecida para la cuantificación de NO se presenta en la figura 13.

Para la cuantificación se utilizaron 100 µL de sobrenadante obtenido tras la centrifugación de las muestras y se utilizaron las soluciones de VCl₃, SULF y NED empleadas para la estandarización. Las soluciones se colocaron en una placa de 96 pocillos para lectura en lector de microplacas de ELISA (ScanReady Microplate

Photometer P-800) en el siguiente orden: Muestra > VCl₃ > SULF > NED > Agua destilada con un volumen final de 300 µL. Se calibró el lector a una longitud de onda de 540 nm realizando lecturas por triplicado.

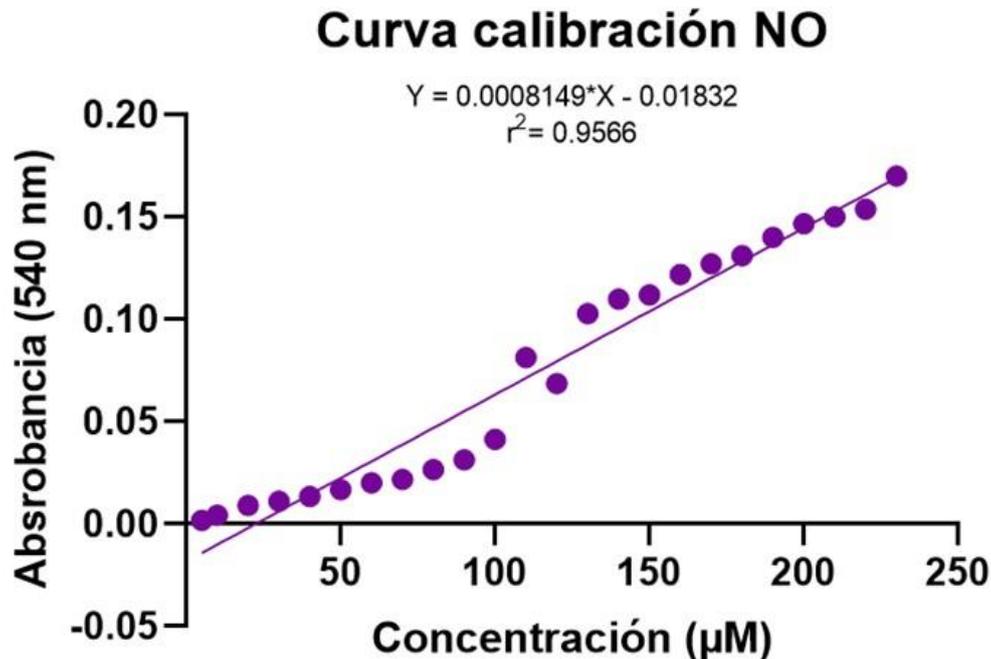


Figura 13. Curva de calibración de NO diseñada para la experimentación.

Evaluación de la reactividad vascular

Para lograr determinar el efecto que produce el Dramamine sobre la reactividad vascular en aortas, se utilizaron 30 ratas Wistar hembras divididas en 6 grupos de manera aleatoria: vehículo (SSF 0.9%), Modafinilo (300 mg/kg), Dramamine (60 mg/kg), Difenhidramina (32.4 mg/kg), 8-Cloroteofilina (27.6 mg/kg) y Teofilina (27.6 mg/kg). Esto se realizó con el fin de poder comparar el efecto vasodilatador del Modafinilo contra el Dramamine sobre la aorta; de igual modo, se decidió corroborar si el Dramamine ejerce sus efectos vasculares por la acción conjunta de sus componentes la Difenhidramina y la 8-Cloroteofilina, o si es que estas individualmente, poseen un efecto vasodilatador igual o similar al que puede llegar a ser producido por la Teofilina.

Tras 1 hora de administración, las ratas fueron sacrificadas por sobredosis con Pentobarbital sódico (100mg/kg) (Mohamed et al., 2020) y se realizaron los preparativos para la evaluación de la reactividad vascular por medio de órgano aislado. Las aortas fueron extraídas y fueron colocadas en una solución de Krebs-Henseleit fresca que contenía NaCl 118 mM, KCl 4,7 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄·7H₂O 1,2 mM, CaCl₂·2H₂O 2,5 mM, NaHCO₃ 25 mM, dextrosa 11,7 mM, calcio 0,026 mM y EDTA disódico. El tejido se mantuvo bajo oxigenación continua con una mezcla

de 95% O₂ y 5% CO₂ durante todo el procedimiento. Se retiraron los tejidos conjuntivo, adiposo y adherente de la aorta y se seccionaron en anillos de 3 mm de largo. Cada anillo se transfirió a cámaras de tejido aisladas de 10 ml que contenían solución de Krebs-Henseleit a 37 °C y pH 7,4 manteniendo la oxigenación. Los anillos se suspendieron entre 2 ganchos de alambre Nubryte para registrar la tensión; uno de ellos se fijó al fondo de la cámara y el otro a un transductor de fuerza (BIOPAC TSD125C) conectado a un sistema BIOPAC MP100A-CE (BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, CA, EE. UU.) utilizando el software Acqknowledge. 3.8.1. La tensión inicial aplicada a cada anillo aórtico se fijó en 3 g. Se probó el efecto vasoconstrictor de fenilefrina en un rango de concentración de 10⁻¹² a 10⁻⁶ M, seguido de una curva de concentración-respuesta para acetilcolina de 10⁻¹² a 10⁻⁶ M. Un breve esquema de cómo se realiza la prueba de órgano aislado se encuentra a continuación en la figura 14.

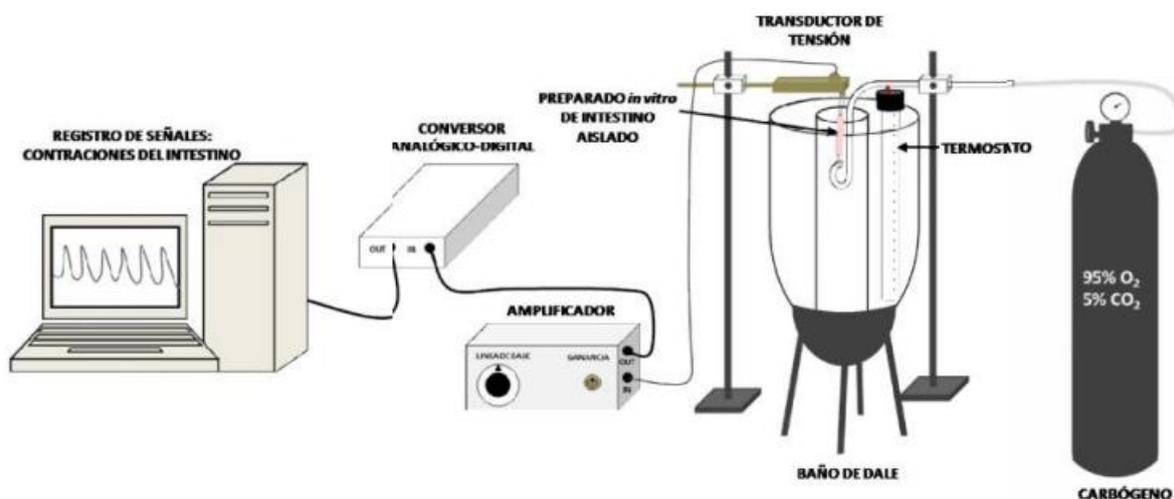


Figura 14. Representación del dispositivo experimental para órgano aislado, sistema de registro y adquisición de datos. Tomado de Universidad de la República, 2017.

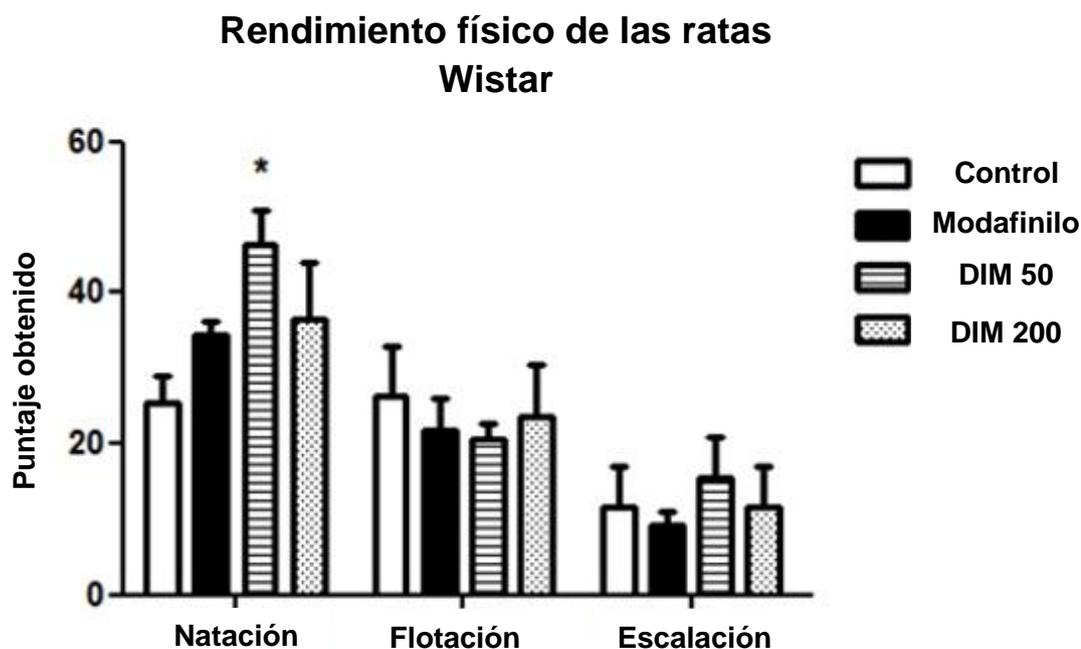
Análisis estadístico

Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el programa estadístico Sigma empleando una prueba de ANOVA de una vía seguido de una prueba post hoc Student-Newman-Keuls considerando una $p < 0.05$.

Resultados

Incremento del rendimiento físico de ratas Wistar con tratamiento farmacológico previo.

Una vez concurrido el tiempo de nado forzado y haber obtenido un puntaje promedio representado en la gráfica 1, se observó un aumento en el rendimiento físico de las ratas tras la administración farmacológica; se puede apreciar como el grupo de DIM 50 consigue un total de 48 puntos en natación, siendo equivalente a 4 minutos de ejercicio continuo. Lo cual, comparado con el grupo control con un total de 25 puntos o 2 minutos con 5 segundos, marca una diferencia importante en los 5 minutos de ejercicio realizado. Por su parte, en cuanto al puntaje de flotación e intentos de escalar la pared, no se encontró ninguna diferencia significativa entre los grupos de estudio.



Gráfica 1. Representación del incremento del rendimiento físico en ratas Wistar con y sin administración farmacológica previa.

En la gráfica se observa claramente un incremento significativo ($p < 0.05$) en el tiempo de nado de las ratas pertenecientes al grupo DIM 50, sugiriendo una estimulación por la administración del fármaco dramamine que consigue aumentar el tiempo de nado de 2 minutos con 5 segundos a 4 minutos, marcando una diferencia significativa. No se observan incrementos significativos entre la flotación y los intentos de escalar del resto de los grupos en comparación con el control. * $p < 0.05$ contra Control.

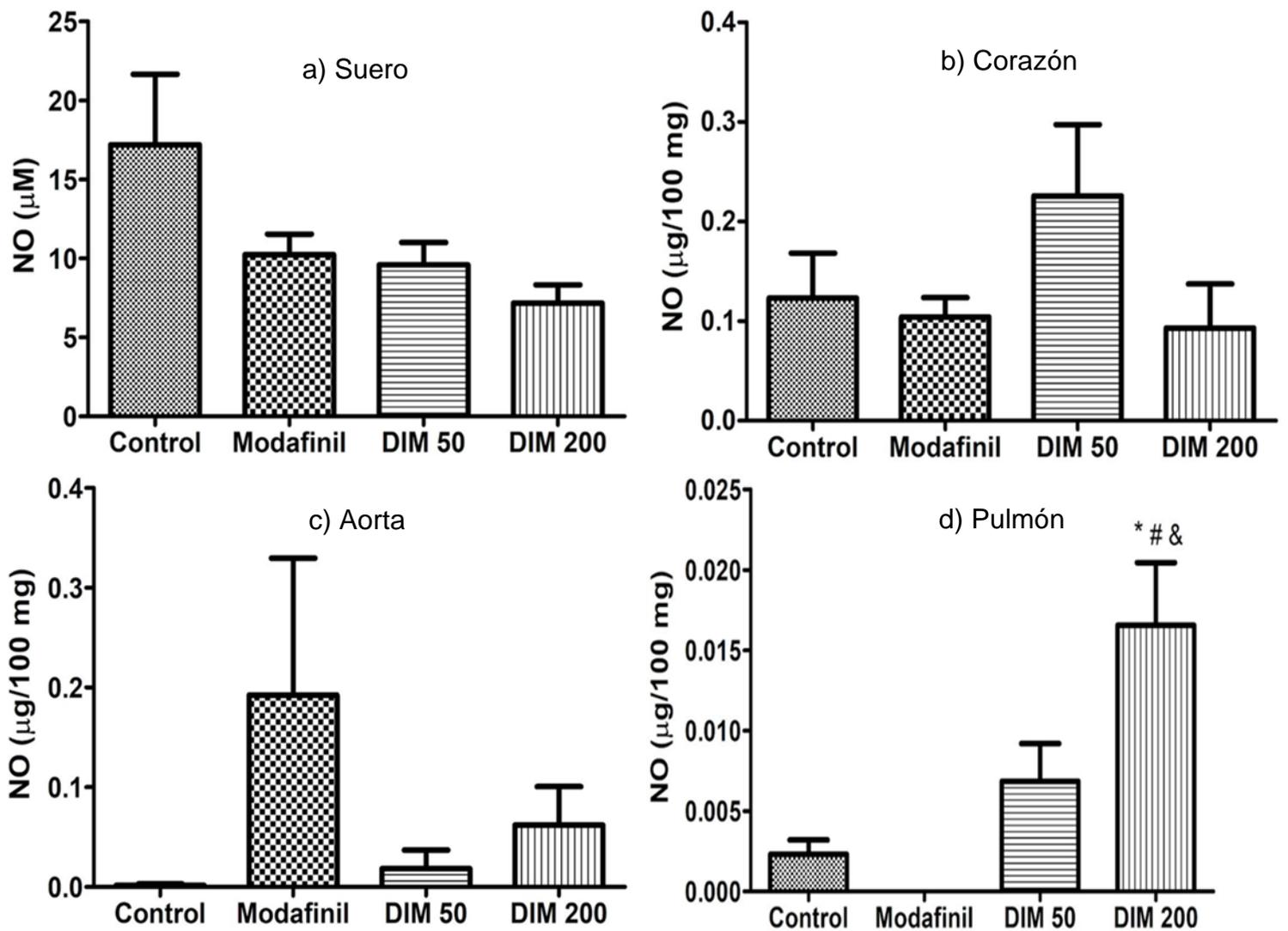
Determinación de la concentración de NO en los tejidos de ratas Wistar con tratamiento farmacológico previo.

Un total de 80 muestras provenientes de las ratas empleadas en el nado forzado fueron tratadas, evaluadas y comparadas con la curva de calibración establecida para la determinación de NO mostrada en la figura 13. En la tabla 1, se registró la concentración obtenida en cada uno de los tejidos estudiados y tratados con modafinilo o dramamine a diferentes dosis. Es evidente que en algunos tejidos pertenecientes a los grupos que recibieron un tratamiento farmacológico previo a la actividad física realizada generan un aumento en los niveles de NO con respecto al grupo control; esto con la excepción de suero, donde el grupo control, mantiene los niveles más elevados de NO del experimento. Sin embargo, aunque haya un incremento en los tejidos entre la concentración de los grupos farmacológicos y el grupo control, el análisis estadístico realizado en el programa Sigma, indica que no existe una diferencia significativa entre cada uno de los resultados; únicamente se encontró una diferencia significativa en el grupo de DIM 200 de pulmón contra el grupo control. Este resultado, puede apreciarse en la gráfica número 2.

<i>Tejido</i>	<i>Concentración de NO en el grupo experimental</i> ($\mu\text{M}/100\text{ mg}$)			
	Control	Modafinilo	DIM 50	DIM 200
<i>Suero</i>	17.1940	10.2320	9.5991	7.1729
<i>Corazón</i>	0.1232	0.1041	0.2256	0.0931
<i>Pulmón</i>	0.0023	0	0.0068	0.0165*
<i>Aorta</i>	0.0015	0.1923	0.0185	0.062

Tabla 1. Concentración de NO determinada en cada uno de los tejidos en los grupos Control, Modafinilo, DIM 50 y DIM 200 usando VCl3 como agente reductor en la reacción de Griess.

Observamos que el suero del grupo control mantiene la mayor concentración de NO durante la experimentación, sin embargo, el pulmón tratado con Dramamine a una dosis de 200 mg/kg incrementa la concentración de NO en comparación a su respectivo grupo control, generando un incremento significativo (* $p < 0.05$).



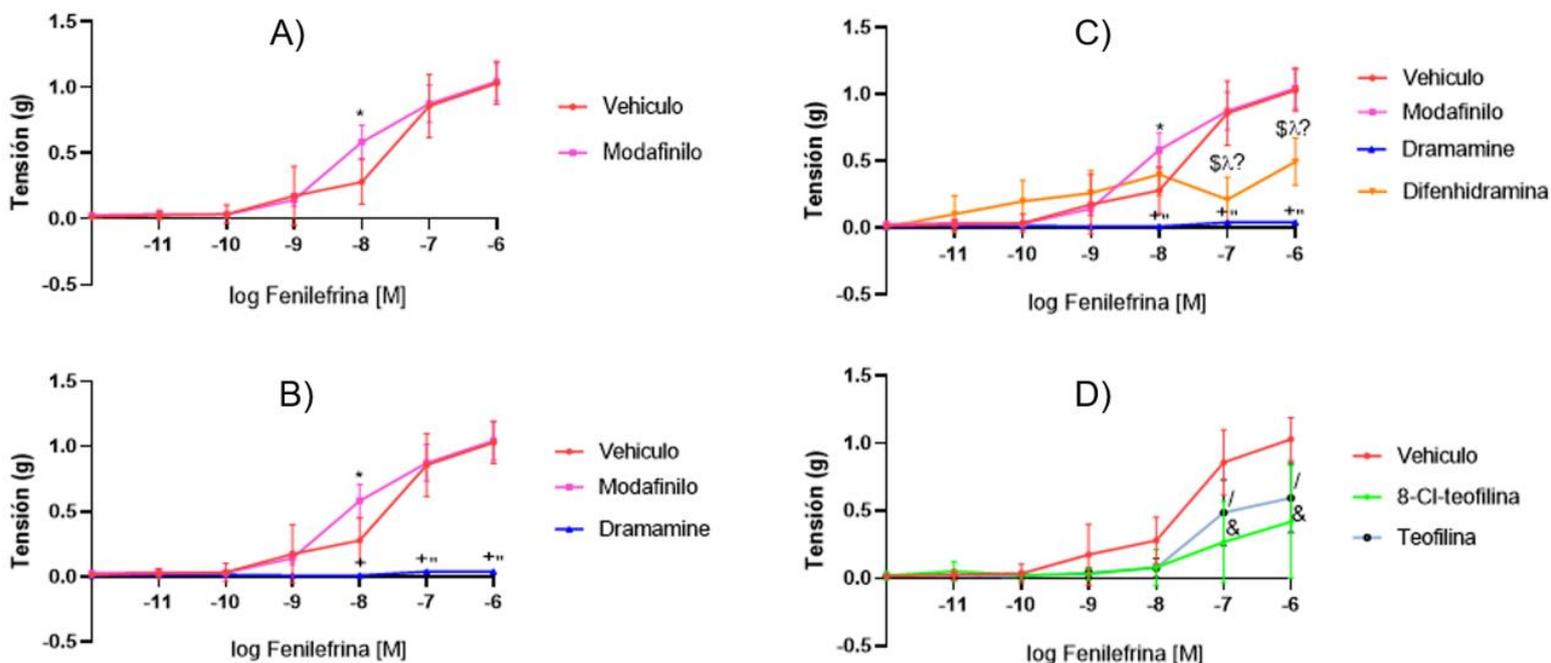
Gráfica 2. Representación de la concentración de NO determinada en cada uno de los tejidos en los grupos Control, Modafinilo, DIM 50 y DIM 200 usando VC13 como agente reductor en la reacción de Griess.

En las gráficas se representan los grupos suero, corazón, aorta y pulmón. Se aprecia que en el grupo de DIM 50 perteneciente a corazón hay un incremento en la concentración de NO, sin embargo, esta no llega a ser significativa comparada con el grupo control. Un caso similar se observa en aorta, donde las ratas tratadas con modafinilo presentan una mayor concentración de NO al finalizar la experimentación, pero este incremento, no es significativo. Así también, se aprecia que el pulmón tratado con dramamine a una dosis de 200 mg/kg incrementa la concentración de NO en comparación a su respectivo grupo control, generando un incremento significativo. * $p < 0.05$ contra Control, # $p < 0.05$ contra Modafinil y & $p < 0.05$ contra DIM-50.

Identificación del efecto vascular provocado por el Dramamine.

Los resultados anteriores sugieren que hay una interacción directa entre el dramamine y la vaso y broncodilatación mediada por un incremento en NO. Sin embargo, no se observa este mismo efecto para la aorta, donde la vasodilatación es potenciada por modafinilo y existe una mínima interacción con dramamine en ambas concentraciones. Con el fin de corroborar esta teoría, se realizó la prueba de resistencia vascular en aorta donde se utilizó acetilcolina y fenilefrina para estimular el SNP y SNS, provocando un efecto vasodilatador y vasoconstrictor respectivamente.

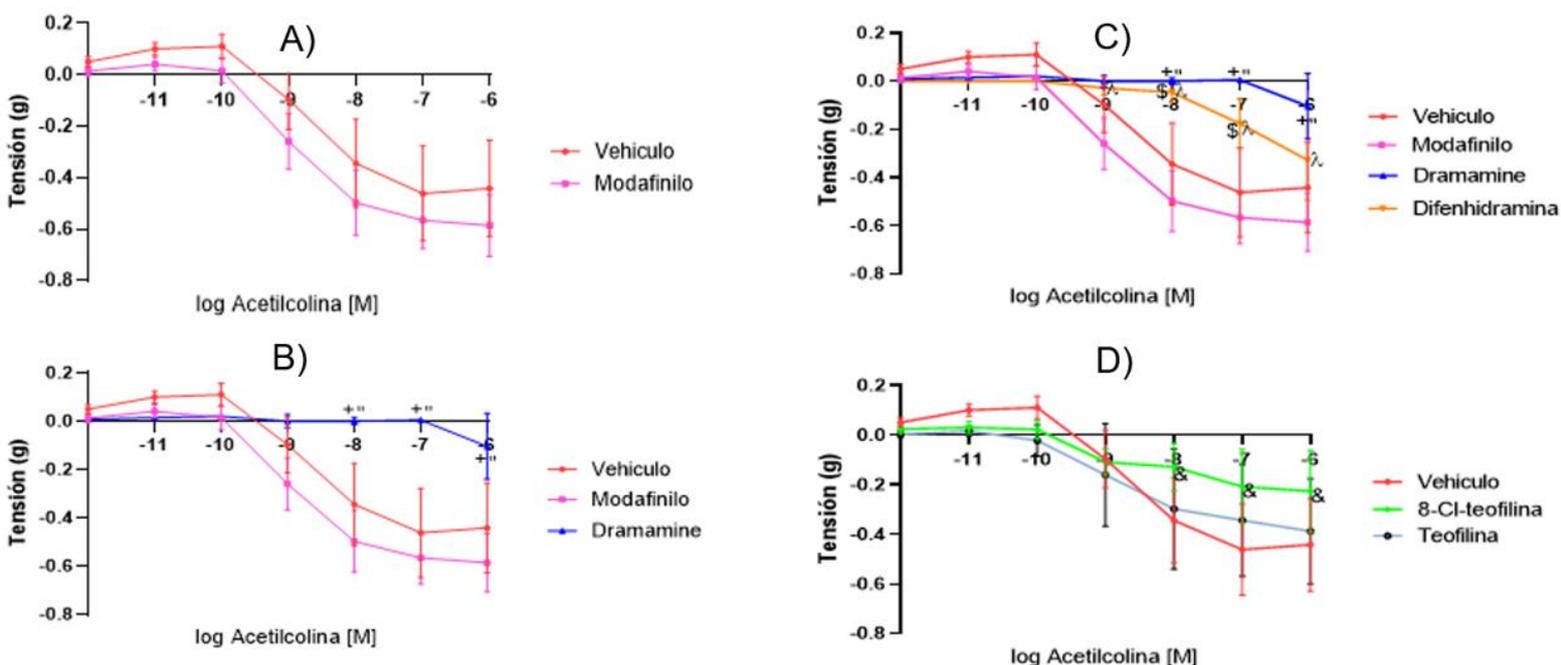
En la gráfica número 3, presentada a continuación, se observan los efectos generados por fenilefrina en la aorta de las ratas, las cuales, tienen a disminuir el calibre de los vasos sanguíneos, provocando una vasoconstricción y por lo tanto una mayor resistencia vascular. Se aprecia como en el panel A), la administración previa de modafinilo no genera un cambio significativo en la tensión ejercida por la fenilefrina sobre la aorta, más que a una concentración de 10^{-8} M. Por su parte, en los paneles B) y C), observamos como el dramamine tiene un cambio significativo al inhibir por completo la tensión ejercida por la fenilefrina sobre el tejido llevándolo a 0g, sugiriendo un efecto antagonista importante. A su vez, la 8-Cloroteofilina, presenta un efecto casi idéntico al provocado por el dramamine, ya que su administración previa disminuye significativamente la tensión en la aorta en comparación con el vehículo, aunque sin llevarla a 0g, lo que es más evidente en el panel D).



Gráfica 3. Resultados concentración-respuesta del efecto vasoconstrictor en aorta ejercido por la administración de fenilefrina en ratas Wistar y su relación con diversos fármacos.

En las gráficas anteriores se representan las interacciones que generan el modafinilo, dramamine, difenhidramina, 8-Cloroteofilina y teofilina sobre la tensión en la aorta de la rata. Observamos que el modafinilo no tiene cambios significativos con respecto al vehículo, mientras que el dramamine y la 8-Cloroteofilina, tienen un efecto antagonista en comparación con el vehículo al momento de la experimentación. * $p < 0.05$ contra Modafinilo. \$ $p < 0.05$ contra Difenhidramina. $\lambda p < 0.05$ contra Difenhidramina. ? $p < 0.05$ contra Difenhidramina. + $p < 0.05$ contra Dramamine. " $p < 0.05$ contra Dramamine. / $p < 0.05$ contra Teofilina. & $p < 0.05$ contra 8-Cloroteofilina.

En la gráfica número 4, se puede apreciar una disminución en la tensión ejercida por la aorta de cada una de las ratas al ser tratadas con acetilcolina, lo cual indica que hay un aumento en el calibre del tejido que provoca una menor resistencia vascular. Se observan las interacciones que cada grupo farmacológico administrado genera frente a la aorta de las ratas y podemos determinar en el panel A), que no hay una diferencia significativa entre la tensión ejercida por la aorta bajo los efectos del vehículo y el modafinilo, sin embargo, hay un efecto antagonista importante por parte del dramamine al disminuir la tensión de la aorta a casi 0g indicando que la potencia y eficacia de acetilcolina ha disminuido en los paneles B) y C). Un efecto similar, se puede apreciar en el panel D) con la 8-Cloroteofilina, la cual genera una disminución de la tensión significativa en comparación con el vehículo.



Gráfica 4. Efecto vasodilatador en aorta ejercido por la administración de acetilcolina en ratas Wistar y su relación con diversos fármacos.

En las gráficas anteriores se representan las interacciones que generan el modafinilo, dramamine, difenhidramina, 8-Cloroteofilina y teofilina sobre la tensión en la aorta de la rata. Observamos que el modafinilo no tiene cambios significativos con respecto al vehículo, mientras que el dramamine y la 8-Cloroteofilina, tienen un efecto antagonista en comparación con el vehículo al momento de la experimentación. * $p < 0.05$ contra Modafinilo. \$ $p < 0.05$ contra Difenhidramina. $\lambda p < 0.05$ contra Difenhidramina. ? $p < 0.05$ contra Difenhidramina. + $p < 0.05$ contra Dramamine. " $p < 0.05$ contra Dramamine. / $p < 0.05$ contra Teofilina. & $p < 0.05$ contra 8-Cloroteofilina.

Discusión

La reacción de Griess, como un método para la cuantificación colorimétrica de NO en fluidos, ha sido utilizado en diferentes investigaciones por la rapidez y eficacia en la obtención de resultados. Sin embargo, el presente trabajo es uno de los primeros en reportar una metodología para cuantificar NO en tejidos como, pulmón, corazón y aorta, así como también el uso de un modelo de nado forzado para la evaluación física y pruebas de resistencia vascular para analizar y comparar el efecto de la 8-Cloroteofilina con el SNS y SNP.

En la gráfica 1, es claro el incremento en el tiempo de natación de las ratas tratadas con dramamine 50. Es posible que este incremento se deba a un aumento en la bronco- y vasodilatación en estas. Si bien, no se observaron diferencias significativas en el puntaje obtenido en la actividad de flotación y escalación por las ratas con tratamiento farmacológico en la misma gráfica, esto no quiere decir que no se haya presentado un efecto en el rendimiento físico. El tiempo de experimentación fue de 5 minutos para observar si había un incremento inmediato tras una sola administración del medicamento. Estudios, como el realizado por Yong-Chang Duan, han utilizado el modelo de nado forzado en ratas por un periodo de hasta 8 semanas, obteniendo resultados que sugieren que los efectos del consumo de medicamentos y el ejercicio, pueden incrementar exponencialmente y traer diferentes beneficios al organismo (Duan et al., 2021). Es posible que el consumo de Dramamine por un periodo crónico pueda aumentar los resultados del rendimiento físico en cuanto a la flotación e intentos de escalación por parte de las ratas, por lo que un experimento con mayor tiempo de exposición al fármaco y mayor tiempo de ejercicio podría brindar nueva información.

Con respecto a la cuantificación de NO logramos observar en los diferentes tejidos estudiados y el efecto que tiene el dramamine sobre estos. No es sorpresa que los niveles de este gas se encuentren relativamente elevados en suero, y en particular en el grupo control, ya que es el medio donde el NO puede difundirse fácil y rápidamente sin la estimulación directa o indirecta de un agente inductor a pesar de su corto tiempo de vida en el organismo. Sin embargo, en la gráfica 2, en los paneles b) y d), se observan incrementos importantes de NO tanto en corazón como en pulmón, provocados por la administración de dramamine. Este incremento se puede deber a diversos factores. Se ha mencionado anteriormente que, el dramamine es una sal compuesta por difenhidramina y la 8-cloroteofilina, siendo esta última una metilxantina que se caracteriza por inhibir la fosfodiesterasa (FDE) (Barnes, 2010). Esta inhibición aumenta las concentraciones de AMPc y GMPc, nucleótidos que regulan la actividad celular, influyendo sobre el tono del músculo liso, la secreción de mediadores y activación de células inflamatorias. Esto conduce a la broncodilatación, el aumento en el movimiento ciliar, disminución en el número de células inflamatorias

de las vías aéreas, así como mejoría en el intercambio gaseoso, el estímulo respiratorio, funcionamiento diafragmático y tolerancia al ejercicio (Tilley, 2011).

Al existir una diferencia significativa en la concentración de NO en pulmón al usar la dosis de 200 mg/kg, se infiere que el dramamine tiene un comportamiento dosis y tejido dependiente, al no observarse el mismo efecto en corazón. Un estudio realizado por Barnes, P en 2010 sugiere que el efecto inhibitorio de las teofilinas frente a la FDE es débil y no selectivo y que el grado de inhibición es pequeño a concentraciones de teofilina que son terapéuticamente relevantes (5-10%) (Rabe et al., 1995). Sin embargo, existe evidencia in vitro que la teofilina relaja el músculo liso de las vías respiratorias mediante la inhibición de la actividad de la FDE, aunque se necesitan concentraciones relativamente altas para una relajación máxima (Ahmed et al., 2021). Además, estudios indican que hay isoformas de la FDE que son más sensibles a altas concentraciones de teofilina, demostrando hasta un 50% de inhibición (Barnes, 2010). En particular, se ha demostrado que la fosfodiesterasa-5 (FDE-5), una de las isoformas de la FDE, se encuentra expresada en las células de músculo liso vascular, en células del miocardio ventricular derecho, en la vasculatura de la arteria coronaria y venosa, en músculo esquelético visceral y traqueobronquial y en las plaquetas. Sin embargo, la FDE-5 tiene preferencia por células de músculo liso, plaquetas y fibroblastos de pulmón, haciendo que esta se encuentre con mayor facilidad en este último tejido y teniendo una mayor susceptibilidad por la inhibición con teofilinas (Ahmed et al., 2021). De esta manera, podría explicarse el incremento en el tiempo de nado forzado de las ratas con DIM 50, observado en la gráfica 1, y las diferencias encontradas en ambos órganos en cuanto al efecto inverso provocado por el incremento en la dosis de dramamine en la gráfica 2. Sin embargo, continua la sospecha de una sobresaturación de los receptores celulares presentes en corazón encargados de regular la vasodilatación y la vasoconstricción coronaria.

Otro mecanismo por el cual el dramamine podría generar un aumento de NO se debe a sus efectos antagonistas frente a la adenosina. Además de la inhibición de la actividad de la FDE, las teofilinas funcionan como poderosos agentes antagonistas de la adenosina (Prentice & Hourani, 2000). La adenosina desempeña un importante papel como neuromodulador en el SNC, a través de la interacción con sus receptores A1, A2A, A2B, y A3, ampliamente distribuidos en los tejidos del cuerpo produciendo vasodilatación, broncoconstricción, inmunosupresión, entre otros efectos (Prentice & Hourani, 2000). Aunque la adenosina tiene poco efecto sobre el músculo liso de las vías respiratorias normales in vitro, se le conoce un poderoso efecto constrictor de las vías respiratorias de los pacientes asmáticos mediante la liberación de histamina y leucotrienos, implicando una interacción con los receptores A2B. (Jenne, 1994). Sin embargo, la administración de teofilina inhibe tanto los receptores de adenosina tipo A1 como A2, lo que sugiere que esta podría ser la base de sus efectos broncodilatadores.

La unión de adenosina con sus receptores tipo A1 producen un efecto inhibitorio del SNC, donde inhiben la liberación de glutamato, dopamina y acetilcolina. Las xantinas (8-cloroteofilina), al bloquear el receptor A1, liberan el efecto inhibitorio de la adenosina sobre los neurotransmisores incrementando la actividad cortical. Se piensa que este control inhibitorio es el mecanismo por el cual las xantinas potencian la atención, concentración y el estado de alerta en el ejercicio mental y físico (Riksen et al., 2011). Esta podría ser una posible explicación de porque la 8-cloroteofilina, componente del dramamine, tiene la capacidad de liberar catecolaminas promoviendo la broncodilatación.

Anteriormente se mencionó que, la dopamina, por medio de su interacción con los receptores tipo D1 tiene la capacidad de incrementar los niveles de NO al aumentar la actividad de AMPc, generando otro mecanismo que puede explicar el incremento de NO en ambos tejidos (gráfica 2). De igual manera, es importante recordar que la 8-cloroteofilina, posee diversos efectos derivados de la xantina; entre estos, se encuentra la estimulación del SNC que incrementa la presión arterial y la frecuencia respiratoria, produce taquicardia, diuresis y la estimulación de la liberación de catecolaminas. En concreto, la adrenalina presenta un efecto productor de NO al unirse con sus receptores $\beta 2$ adrenérgicos en pulmón; dando así, otra explicación a los resultados obtenidos en este tejido (Voskoboinik et al., 2019).

Finalmente, el dramamine es un fármaco con propiedades antihistamínicas, que al unirse a los receptores histaminérgicos tipo H1 de las vías respiratorias, puede inhibir la inflamación y la broncoconstricción del tejido, permitiendo que haya una mayor producción y mejor respuesta por parte del NO producido por las células respiratorias. Además, existe evidencia de que la teofilina aumenta la liberación de interleucina 10 y este efecto puede estar mediado por la inhibición de la FDE (Barnes, 2010).

Estos factores nos dan la pauta para comprender que el dramamine tiene la capacidad de incrementar la producción de NO por diferentes vías cuando se administra en dosis elevadas. Sin embargo y a pesar de estos mecanismos, no se obtuvo el mismo efecto en la aorta de las ratas examinadas en la gráfica 2 panel C. En este tejido, la mayor concentración de NO fue obtenida por parte del grupo de modafinilo, sugiriendo que este aumento esta mediado por la liberación de catecolaminas (Madrás et al., 2006). Debido a esto, es necesario realizar una prueba diferente evaluando la reactividad vascular y la relación que existe entre el sistema nervioso simpático y parasimpático, encargados de la vasodilatación y vasoconstricción en la aorta, procesos que pueden verse alterados bajo los efectos farmacológicos de modafinilo y dramamine.

La resistencia vascular, nos permite conocer la tensión que ejercen los vasos sanguíneos sobre el paso de la sangre, provocando un aumento en la presión de esta y, por ende, diferentes efectos fisiológicos. Este tipo de pruebas permiten evaluar desde otra perspectiva la vasodilatación y la vasoconstricción de un tejido, en este caso la aorta. Los resultados mostrados en la gráfica 2, sugieren que hay una relación

entre el sistema nervioso autónomo, la liberación de catecolaminas y el NO producido en la aorta. Sin embargo, es importante conocer si existe una relación entre estos y el dramamine. Motivo por el cual, se emplearon estimulantes del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y Sistema Nervioso Parasimpático (SNPs).

En primer lugar, se utilizó fenilefrina como agente simpaticomimético con efectos directos principalmente sobre los receptores adrenérgicos. Tiene una actividad predominante α -adrenérgica y carece de efectos estimulantes significativos sobre el SNC a las dosis habituales. Tras su administración, produce vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial, tal como lo podemos ver con el vehículo en la gráfica 3, panel A. Se aprecia que la administración previa de modafinilo no tiene ningún efecto sobre la respuesta de los receptores α_1 adrenérgicos a la fenilefrina. Por otra parte, la administración previa de dramamine, presenta un efecto antagonista sobre los receptores α_1 adrenérgicos presentes en la aorta, evitando la vasoconstricción con fenilefrina, indicando así una interacción directa del fármaco sobre dichos receptores (gráfica 3 paneles B y C). Este resultado concuerda con los reportado por Carter, J y Ray, C, quienes demostraron que el dramamine puede aliviar las náuseas al inhibir la actividad simpática (Carter & Ray, 2007), nuestros resultados, apoyan su descubrimiento al haber inhibido casi en su totalidad los efectos vasoconstrictores inducidos por la fenilefrina (simpaticomimético).

En el panel C, podemos apreciar como la difenhidramina no presenta ninguna diferencia significativa frente al vehículo en un inicio. Sin embargo, conforme la concentración de la fenilefrina incrementa, se puede observar un efecto antagonista por parte de la difenhidramina, que provoca que la vasoconstricción disminuya. Un comportamiento similar al de la difenhidramina es provocado por la 8-cloroteofilina, en la gráfica 3 panel D, donde demuestra tener un efecto antagonista a los receptores α_1 adrenérgicos presentes en aorta, a pesar de tener una menor afinidad ante dichos receptores. El mecanismo por el cual es posible este efecto, aun no se encuentra definido. Halpert y su equipo lograron demostrar que la difenhidramina presente en el dramamine provoca un incremento en la liberación de catecolaminas, y que la 8-cloroteofilina produce el efecto contrario. Sin embargo, la vía por la cual este último efecto es producido, permanece desconocido hasta ahora (Halpert et al., 2003). En este mismo panel se compara con la 8-cloroteofilina la eficacia y la potencia de la teofilina, el segundo derivado de las xantinas que ejerce mayor efecto sobre el SNC. Los resultados obtenidos, sugieren que no existe ninguna diferencia significativa entre estos dos compuestos. Esto puede ser debido a la gran similitud química que poseen ambos compuestos (Moratalla, 2008).

Seguido de la fenilefrina, se utilizó al neurotransmisor por excelencia del SNPs, la acetilcolina, misma que aumenta la vasodilatación y la reactividad vascular cuando se une a los receptores muscarínicos tipo M3 y M5 presentes en la aorta y el resto de los tejidos del organismo, dando como resultado una tensión negativa. Similar a la fenilefrina, el modafinilo en la gráfica 4 panel A, genera el mismo resultado que la

administración del vehículo, demostrando que no tiene ningún efecto sobre la acetilcolina y sus receptores adyacentes.

En cambio, observamos claramente en la gráfica 4 en los paneles B y C como el dramamine presenta un efecto antagonista sobre los receptores de acetilcolina, ya que disminuye drásticamente la potencia y la afinidad del neurotransmisor por sus receptores presentes en el tejido. Tribukait y colaboradores mencionaron en 2010 tras sus experimentos con antihistamínicos que hay una posibilidad de que medicamentos influyan sobre la actividad del SNS, como el dramamine. Estos podrían inhibir parcialmente los efectos inducidos por el SNPs sobre el organismo mediante un mecanismo no descrito (Tribukait et al., 2010). Esta experimentación demuestra una relación directa entre el dramamine y el SNPs al disminuir la vasodilatación mediada por acetilcolina. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual sucede esta disminución aún permanece desconocido. Similar a los resultados de fenilefrina, observamos como la difenhidramina presenta un efecto antagonista en los receptores de acetilcolina, a medida que esta molécula aumenta.

Así como los resultados obtenidos con fenilefrina, algo similar es provocado por la 8-cloroteofilina en la gráfica 4 panel D, que también demuestra tener un efecto antagonista a los receptores muscarínicos, provocando una disminución en la vasodilatación frente a acetilcolina mediante un mecanismo aún no definido. Finalmente, observamos, que no existe una diferencia significativa entre el efecto vasodilatador provocado por la administración previa de 8-cloroteofilina y teofilina frente a acetilcolina debido a la analogía química previamente mencionada (Moratalla, 2008).

Cabe destacar que la difenhidramina y la 8-cloroteofilina no disminuyeron la potencia y eficacia de la acetilcolina y fenilefrina con la misma intensidad que el dramamine. Esto indica que el medicamento requiere que los dos compuestos actúen simultáneamente para conseguir los efectos vasodilatadores óptimos a través de los mecanismos señalados con anterioridad. Es decir, se requiere de la acción antihistamínica de la difenhidramina y la acción inhibitoria de la 8-cloroteofilina en conjunto para generar una interacción con ambos componentes del sistema nervioso y promover el proceso de vasodilatación en los tejidos con un incremento en la concentración de NO.

Conclusión

La administración previa de dramamine en altas dosis (200 mg/Kg) tiene la capacidad de incrementar el rendimiento físico en el modelo de nado forzado sugerido por un incremento en la duración de las ratas durante la natación. Esto podría ser probablemente debido a un incremento en los niveles de NO en tejidos como el pulmón y el corazón cuantificado mediante la técnica estandarizada para la determinación de NO a partir de la reacción de Griess. Además, demostramos que se requiere la acción antihistamínica de la difenhidramina y la acción inhibitoria de la 8-cloroteofilina en conjunto para que el dramamine se comporte como un antagonista frente a fenilefrina y acetilcolina disminuyendo la reactividad vascular en anillos aórticos, demostrando así una relación directa entre el fármaco y el sistema nervioso autónomo. Finalmente, esta investigación sugiere que la 8-cloroteofilina se comporta como un antagonista a los receptores adrenérgicos y colinérgicos frente a concentraciones crecientes de fenilefrina y acetilcolina, a pesar de las xantinas, poseen efectos contrarios al ser estimulantes del SNC.

Perspectivas

Este experimento presenta las bases necesarias para comenzar con más investigación sobre el dramamine y su efecto como posible sustancia de dopaje. Sin embargo, entre algunas sugerencias para poder confirmar definitivamente esta teoría se encuentra realizar un nuevo proyecto y diseño experimental, incrementando el tiempo de exposición farmacológico y el tiempo de nado forzado, con el propósito de obtener resultados sobre la relación del dramamine y el desempeño físico bajo un consumo crónico. Gracias a las nuevas implementaciones del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, es que se toma en cuenta que el sexo de las ratas utilizadas puede contar como una variable biológica a considerar en una nueva experimentación, debido a las diferencias que pudiesen existir entre el sexo femenino y masculino. Sin embargo, en esta experimentación no se utilizaron machos y no se tienen datos de ellos para poder compararlo con las hembras al no ser un estudio que intente explicar las diferencias entre sexos; para futuras investigaciones recomendamos hacer un estudio complementario con sujetos experimentales de ambos sexos. Por otra parte, es evidente que aún se requiere de más investigación para comprender con mayor detalle la actividad del dramamine sobre el corazón y como es que este puede incrementar la vasodilatación coronaria, así como su relación con el SNPs y su capacidad para inhibir la liberación de catecolaminas. Finalmente, al ser un derivado de las xantinas, la 8-cloroteofilina es una sustancia a la cual no se le ha dedicado el tiempo y la atención requerida. Por este motivo, recomendamos que nuevas investigaciones acerca de la 8-cloroteofilina sean realizadas para entender con mayor detalle el mecanismo de acción de esta sustancia. Confiamos en que esta experimentación, funcione como una guía para futuras investigaciones en donde los efectos del dramamine y la 8-Cloroteofilina, sean estudiados con mayor profundidad.

Referencias

- Ahmed, W. S., Geethakumari, A. M., & Biswas, K. H. (2021). Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomed Pharmacother*, 134, 111128. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111128>
- Akaoka, H., Roussel, B., Lin, J. S., Chouvet, G., & Jouvet, M. (1991). Effect of modafinil and amphetamine on the rat catecholaminergic neuron activity. *Neurosci Lett*, 123(1), 20-22. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90148-m](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90148-m)
- Audran, M., Gareau, R., Matecki, S., Durand, F., Chenard, C., Sicart, M. T., . . . Bressolle, F. (1999). Effects of erythropoietin administration in training athletes and possible indirect detection in doping control. *Med Sci Sports Exerc*, 31(5), 639-645. <https://doi.org/10.1097/00005768-199905000-00003>
- Aviado, D. M., Folle, L. E., & Bellet, S. (1968). Cardiopulmonary effects of glyceryl trinitrate and isosorbide dinitrate. *Cardiologia (Basel)*, 52(5), 287-303. <https://doi.org/10.1159/000166129>
- Bahji, A., Kasurak, E., Sterling, M., & Good, L. (2021). Misuse and dependence of dimenhydrinate: A mixed studies systematic review. *J Psychiatr Res*, 136, 581-588. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.032>
- Bahramnejad, E., Kazemi Roodsari, S., Rahimi, N., Etemadi, P., Aghaei, I., & Dehpour, A. R. (2018). Effects of Modafinil on Clonic Seizure Threshold Induced by Pentylentetrazole in Mice: Involvement of Glutamate, Nitric oxide, GABA, and Serotonin Pathways. *Neurochem Res*, 43(11), 2025-2037. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2623-7>
- Barbosa, S., & Urrea, Á. (2018). Influencia del deporte y la actividad física en el estado de salud físico y mental: una revisión bibliográfica. *Katharsis*, 25, 141-159.
- Barnes, P. J. (2010). Theophylline. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(3), 725-747. <https://doi.org/10.3390/ph3030725>
- Bartlik, B., Galanter, M., & Angrist, B. (1989). Dimenhydrinate addiction in a schizophrenic woman. *J Clin Psychiatry*, 50(12), 476.
- Battleday, R. M., & Brem, A. K. (2015). Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(11), 1865-1881. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.028>
- Benavides, C., & Pinzón, A. (2008). Óxido Nítrico: Implicaciones fisiopatológicas. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 36.
- Benedí, J. (2005). Antihistamínicos H1. Una revisión bibliográfica. *Farmacia Profesional*, 19(3), 54-60.
- Bety, P. (2014). Salud: entre la actividad física y el sedentarismo. In (Vol. 27). Scielo: An Venez Nutr.
- Birkeland, K. I., Stray-Gundersen, J., Hemmersbach, P., Hallen, J., Haug, E., & Bahr, R. (2000). Effect of rhEPO administration on serum levels of sTfR and cycling performance. *Med Sci Sports Exerc*, 32(7), 1238-1243. <https://doi.org/10.1097/00005768-200007000-00009>
- Borja, J., & Capdevila, G. (2003). Eficacia clínica y seguridad de dimenhidrinato. *Farmacia profesional*, 17(9), 60-65.
- Brown, R. E., Stevens, D. R., & Haas, H. L. (2001). The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol*, 63(6), 637-672. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00039-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00039-3)
- Cadwallader, A. B., de la Torre, X., Tieri, A., & Botrè, F. (2010). The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *Br J Pharmacol*, 161(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00789.x>
- Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., & Gould, T. D. (2012). The mouse forced swim test. *J Vis Exp*(59), e3638. <https://doi.org/10.3791/3638>
- Carter, J. R., & Ray, C. A. (2007). Effect of dimenhydrinate on autonomic activity in humans. *Clin Auton Res*, 17(3), 186-192. <https://doi.org/10.1007/s10286-007-0417-0>

- Castagné, V., Moser, P., Roux, S., & Porsolt, R. D. (2011). Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci, Chapter 8*, Unit 8.10A. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0810as55>
- Cazzola, M., Mercuriali, F., & Brugnara, C. (1997). Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood, 89*(12), 4248-4267.
- Centelles, J., Esteban, C., & Imperial, S. (2004). Oxido nítrico: Un gas tóxico que actúa como regulador de la presión sanguínea. *Elsevier, 23*, 96-102.
- Choi, S., Kim, M. Y., Joo, K. Y., Park, S., Kim, J. A., Jung, J. C., . . . Suh, S. H. (2012). Modafinil inhibits K(Ca)_{3.1} currents and muscle contraction via a cAMP-dependent mechanism. *Pharmacol Res, 66*(1), 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.02.009>
- CONADE. (2016). *Historia de la Comisión Nacional de Cultura Física y Deporte*.
- Correia, T. M. L., Almeida, A. A., da Silva, D. A., Coqueiro, R. D. S., Pires, R. A., de Magalhães, A. C. M., . . . Pereira, R. (2022). Interaction between cigarette smoke exposure and physical training on inflammatory and oxidative profile in mice muscle. *Chem Biol Interact, 358*, 109913. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109913>
- Daff, S. (2010). NO synthase: Structures and mechanism. *Nitric Oxide, 1*.
- de Saint Hilaire, Z., Orosco, M., Rouch, C., Blanc, G., & Nicolaidis, S. (2001). Variations in extracellular monoamines in the prefrontal cortex and medial hypothalamus after modafinil administration: a microdialysis study in rats. *Neuroreport, 12*(16), 3533-3537. <https://doi.org/10.1097/00001756-200111160-00032>
- Dejban, P., Rahimi, N., Takzare, N., & Dehpour, A. R. (2020). Biochemical and histopathological evidence for the beneficial effects of modafinil on the rat model of inflammatory bowel disease: involvement of nitric oxide pathway. *Pharmacol Rep, 72*(1), 135-146. <https://doi.org/10.1007/s43440-019-00054-5>
- Demling, R. H. (2005). The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. *J Burns Wounds, 4*, e2.
- Deporte, A. E. d. P. d. I. S. d. (2015). *Guía de prevención del dopaje para profesionales sanitarios*.
- Derrickson, B., & Tortora, G. (2012). *Principios de Anatomía y Fisiología* (E. M. Paranaamericana, Ed. 11 ed.).
- Drobnic, D. (2010). Recomendaciones para médicos del deporte cuyos deportistas son susceptibles a realizar controles anti-dopaje. *Archivos de bronconeumología, 46*, 280-288.
- Duan, Y. C., Shi, L., Jin, Z., Hu, M., Huang, H., Yan, T., & Zhang, K. R. (2021). Swimming Exercise Ameliorates Hypertension-Induced Kidney Dysfunction via Alleviating Renal Interstitial Fibrosis and Apoptosis. *Kidney Blood Press Res, 46*(2), 219-228. <https://doi.org/10.1159/000514680>
- Díaz, R., Mejía, S., Huerta de Mora, O., & Huerta, E. (2009). Óxido Nítrico: La diversidad de sus efectos sistémicos. *Revista Científica Ciencia Médica, 12*.
- Ehrnborg, C., Bengtsson, B., & Rosén, T. (2000). Growth hormone abuse. *Best Practice & Reserch Clinical Endocrinology & Metabolism, 14*, 71-77.
- Eklom, B., & Berglund, B. (1991). Erythropoietin administration on mammal aerobic power. *Journal of Medicine & Science in sports, 1*(2), 88-93.
- ESPN. (2018). Otros casos de dopaje en México.
- Evans, S. M., & Johanson, C. E. (1989). Discriminative stimulus properties of histamine H1-antagonists in animals trained to discriminate d-amphetamine or pentobarbital. *J Pharmacol Exp Ther, 250*(3), 779-787.
- Ewing, J. F., & Janero, D. R. (1998). Specific S-nitrosothiol (thionitrite) quantification as solution nitrite after vanadium(III) reduction and ozone-chemiluminescent detection. *Free Radic Biol Med, 25*(4-5), 621-628. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00083-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00083-5)
- Ferraro, L., Antonelli, T., O'Connor, W. T., Tanganelli, S., Rambert, F. A., & Fuxe, K. (1997). Modafinil: an antinarcotic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol Psychiatry, 42*(12), 1181-1183. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00353-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00353-3)

- Figuroa, F. (2021). Atletas con asma, medallistas y con calidad de vida. *El Economista*.
- Fleckenstein, A. E., Lookingland, K. J., & Moore, K. E. (1993). Activation of mesolimbic dopaminergic neurons following central administration of histamine is mediated by H1 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 347(1), 50-54. <https://doi.org/10.1007/BF00168771>
- Forbes. (2020). Conade pierde demanda y deberá compensar a esgrimista por falso positivo en dopaje.
- Furlani, D., Klopsch, C., Gäbel, R., Ugurlucan, M., Pittermann, E., Klee, D., . . . Ma, N. (2008). Intracardiac erythropoietin injection reveals antiinflammatory potential and improved cardiac functions detected by Forced Swim Test. *Transplant Proc*, 40(4), 962-966. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.033>
- Förstermann, U., Closs, E. I., Pollock, J. S., Nakane, M., Schwarz, P., Gath, I., & Kleinert, H. (1994). Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension*, 23(6 Pt 2), 1121-1131. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.23.6.1121>
- Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, 33(7), 829-837, 837a-837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- Gallopín, T., Luppi, P. H., Rambert, F. A., Frydman, A., & Fort, P. (2004). Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study. *Sleep*, 27(1), 19-25.
- García, L. (2017). En el ajedrez también puede haber dopaje. *El País*.
- Geracitano, R., Federici, M., Prisco, S., Bernardi, G., & Mercuri, N. B. (2004). Inhibitory effects of trace amines on rat midbrain dopaminergic neurons. *Neuropharmacology*, 46(6), 807-814. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2003.11.031>
- González, J. (2007). Uso y abuso de esteroides anabolizantes. 26, 185-197.
- Grauer, N. (2019). *Hopkins History Moments*.
- Halpert, A. G., Olmstead, M. C., & Beninger, R. J. (2002). Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(1), 61-67. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00038-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00038-0)
- Halpert, A. G., Olmstead, M. C., & Beninger, R. J. (2003). Dimenhydrinate produces a conditioned place preference in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 75(1), 173-179. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(03\)00068-6](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(03)00068-6)
- Haupt, H. A., & Rovere, G. D. (1984). Anabolic steroids: a review of the literature. *Am J Sports Med*, 12(6), 469-484. <https://doi.org/10.1177/036354658401200613>
- Healy, M. L., Gibney, J., Russell-Jones, D. L., Pentecost, C., Croos, P., Sönksen, P. H., & Umpleby, A. M. (2003). High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(11), 5221-5226. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021872>
- Herbosa, R., & Gutierrez, J. (2011). Dopaje en el deporte. *Ambito Farmaceutico*, 30, 59-64.
- Hermant, J. F., Rambert, F. A., & Duteil, J. (1991). Awakening properties of modafinil: effect on nocturnal activity in monkeys (*Macaca mulatta*) after acute and repeated administration. *Psychopharmacology (Berl)*, 103(1), 28-32. <https://doi.org/10.1007/BF02244069>
- Horckmans, M., Léon-Gómez, E., Robaye, B., Balligand, J. L., Boeynaems, J. M., Dessy, C., & Communi, D. (2012). Gene deletion of P2Y4 receptor lowers exercise capacity and reduces myocardial hypertrophy with swimming exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 303(7), H835-843. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00256.2012>
- INFOBAE. (2020). Un falso doping y cambio de nacionalidad: la historia de Paola Pliego, esgrimista que le gana una demanda millonaria a CONADE. *INFOBAE*.
- Ishizuka, T., Sakamoto, Y., Sakurai, T., & Yamatodani, A. (2003). Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett*, 339(2), 143-146. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00006-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00006-5)
- Izumi, Y., & Zorumski, C. F. (1993). Nitric oxide and long-term synaptic depression in the rat hippocampus. *Neuroreport*, 4(9), 1131-1134.

- Jenne, J. W. (1994). What role for theophylline? *Thorax*, 49(2), 97-100. <https://doi.org/10.1136/thx.49.2.97>
- Johnson, J. (2017). *Dramamine*. Johnson & Johnson.
- Kadowaki, K., Kishimoto, J., Leng, G., & Emson, P. C. (1994). Up-regulation of nitric oxide synthase (NOS) gene expression together with NOS activity in the rat hypothalamo-hypophysial system after chronic salt loading: evidence of a neuromodulatory role of nitric oxide in arginine vasopressin and oxytocin secretion. *Endocrinology*, 134(3), 1011-1017. <https://doi.org/10.1210/endo.134.3.7509733>
- Kalivas, P. W. (1982). Histamine-induced arousal in the conscious and pentobarbital-pretreated rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 222(1), 37-42.
- Khassawneh, M. Y., Dreshaj, I. A., Liu, S., Chang, C. H., Haxhiu, M. A., & Martin, R. J. (2002). Endogenous nitric oxide modulates responses of tissue and airway resistance to vagal stimulation in piglets. *J Appl Physiol* (1985), 93(2), 450-456. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01078.2001>
- Kumar, R. (2008). Approved and investigational uses of modafinil : an evidence-based review. *Drugs*, 68(13), 1803-1839. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868130-00003>
- Laudo, C., Puigdevall, V., J del Río, M., & Velasco, A. (2006). Homronas utilizadas como agentes egogénicos: situación actual del problema. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 29, 207-218.
- Lee, H., Kim, K. C., Cho, M. S., Suh, S. H., & Hong, Y. M. (2016). Modafinil improves monocrotaline-induced pulmonary hypertension rat model. *Pediatr Res*, 80(1), 119-127. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.38>
- Lin, J. S., Roussel, B., Akaoka, H., Fort, P., Debilly, G., & Jouvet, M. (1992). Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res*, 591(2), 319-326. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91713-o](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91713-o)
- López, P. (2022). *Dramamine*.
- Macherzynski, M., Bilecki, W., Gorecki, J., Przewlocki, R., & Golas, J. (2000). Electrochemical and UV-Vis spectroscopic measurements of nitric oxide in fibroblasts and astrocytes. In (Vol. 12, pp. 1046-1050). *Electroanalysis*.
- Madras, B. K., Xie, Z., Lin, Z., Jassen, A., Panas, H., Lynch, L., . . . Fischman, A. J. (2006). Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, 319(2), 561-569. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.106583>
- Mancilla, S. (2020). Los casos de dopaje que se han dado en el futbol mexicano. *Diario AS*.
- Maris, M. E., Melchert, R. B., Joseph, J., & Kennedy, R. H. (2005). Gender differences in blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32(1-2), 35-39. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04156.x>
- Martínez, J., & García, M. (2006). Evidencia del uso de metilxantinas en las exacerbaciones de la EPOCA. *Mediagraphic*, 19(4), 309-315.
- Mignot, E., Nishino, S., Guilleminault, C., & Dement, W. C. (1994). Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep*, 17(5), 436-437. <https://doi.org/10.1093/sleep/17.5.436>
- Mohamed, A. S., Hosney, M., Bassiony, H., Hassanein, S. S., Soliman, A. M., Fahmy, S. R., & Gaafar, K. (2020). Sodium pentobarbital dosages for exsanguination affect biochemical, molecular and histological measurements in rats. *Sci Rep*, 10(1), 378. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57252-7>
- Moratalla, R. (2008). Neurobiología de las metilxantinas. *Trastornos adictivos*, 10, 201-2017.
- Morente-Sánchez, J., & Zabala, M. (2015). Knowledge, attitudes and beliefs of technical staff towards doping in Spanish football. *J Sports Sci*, 33(12), 1267-1275. <https://doi.org/10.1080/02640414.2014.999699>
- Moshage, H., Kok, B., Huizenga, J. R., & Jansen, P. L. (1995). Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem*, 41(6 Pt 1), 892-896.

- NIDA. (2023). *Anabolic steroids and other appearance and performance enhancing drugs (APEDs)*.
- Olivares, J., & González, J. (2009). Eficacia del modafinilo como potenciador cognitivo en sujetos sanos. *Revista de memoria*, 2, 39-43.
- Organization, W. H. (2018). *Substances of abuse*.
- Outram, S., & Stewart, B. (2015). Doping through supplement use: a review of the available empirical data. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 25(1), 54-59. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2013-0174>
- Palmer, R. M., Ferrige, A. G., & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327(6122), 524-526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>
- Pedraza, M. (2013). *Teoría Pedagógica de la Actividad Física: Bases Epistemológicas*.
- Pereira, J. (2019). La ex mexicana Paola Pliego representó a Uzbekistán y perdió ante una mexicana. *Infobae*.
- Pereyra, B. (2016). Conade espera suspensión de laboratorio de dopaje por caso de Paola Pliego. *Proceso*, 10-11.
- Pluim, B. M., de Hon, O., Staal, J. B., Limpens, J., Kuipers, H., Overbeek, S. E., . . . Scholten, R. J. (2011). β_2 -Agonists and physical performance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*, 41(1), 39-57. <https://doi.org/10.2165/11537540-000000000-00000>
- Prentice, D. J., & Hourani, S. M. (2000). Characterisation of adenosine receptors mediating relaxation in hamster isolated aorta. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 362(4-5), 427-434. <https://doi.org/10.1007/s002100000292>
- Purves, D. (2001). *Invitación a la neurociencia* (E. M. Panamericana, Ed.).
- Pérez, I. (2013). Los 10 deportistas que perdieron por dopaje. *Forbes*.
- Pérez, J. (2016). Neurodopaje en el deporte. *Gazeta de Antropología*, 32.
- Rabe, K. F., Magnussen, H., & Dent, G. (1995). Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur Respir J*, 8(4), 637-642.
- Rastaldo, R., Pagliaro, P., Capello, S., Penna, C., Mancardi, D., Westerhof, N., & Losano, G. (2007). Nitric Oxide and cardiac function. *ScienceDirect*, 81, 779-793.
- Reid, I. (1994). Role of Nitric Oxide in the regulation of Renin and Vasopressin Secretion. *Frontiers in neuroendocrinology*, 15, 351-383.
- Reyes, U. (2011). Eritropoyetina recombinante humana y dopaje, reiso en adolescentes deportistas. *Revista Mexicana de Pediatría*, 78(6), 242-246.
- Riksen, N. P., Smits, P., & Rongen, G. A. (2011). The cardiovascular effects of methylxanthines. *Handb Exp Pharmacol*(200), 413-437. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13443-2_16
- Rumore, M., & Schlichting, D. (1986). *Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics*
- Sanitarios, A. E. d. M. y. P. (2021). *Ficha técnica de Dramamine*.
- Scammell, T. E., Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T., Chemelli, R. M., Yanagisawa, M., Miller, M. S., & Saper, C. B. (2000). Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci*, 20(22), 8620-8628. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-22-08620.2000>
- Schneider, A., & Friedman, T. (2006). The problem of Doping in Sports. *Advances in Genetics*, 51, 1-9.
- Schulz, K., Kerber, S., & Kelm, M. (1999). Reevaluation of the Griess method for determining NO/NO₂- in aqueous and protein-containing samples. *Nitric Oxide*, 3(3), 225-234. <https://doi.org/10.1006/niox.1999.0226>
- Simons, F. E., & Simons, K. J. (2008). H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J*, 1(9), 145-155. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-1-9-145>
- Snyder, S. H., Katims, J. J., Annau, Z., Bruns, R. F., & Daly, J. W. (1981). Adenosine receptors and behavioral actions of methylxanthines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 78(5), 3260-3264. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.5.3260>

- Spealman, R. D. (1988). Psychomotor stimulant effects of methylxanthines in squirrel monkeys: relation to adenosine antagonism. *Psychopharmacology (Berl)*, 95(1), 19-24. <https://doi.org/10.1007/BF00212759>
- Stryjek, R., Modlińska, K., & Pisula, W. (2012). Species specific behavioural patterns (digging and swimming) and reaction to novel objects in wild type, Wistar, Sprague-Dawley and Brown Norway rats. *PLoS One*, 7(7), e40642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040642>
- Suzuki, T., Masukawa, Y., Shiozaki, Y., & Misawa, M. (1991). Potentiation of pentazocine conditioned place preference by tripeleennamine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 105(1), 9-12. <https://doi.org/10.1007/BF02316857>
- Tapia, R. (2016). *Cerebro y sustancias psicoactivas. Elementos básicos para el estudio de la neurobiología de la adicción*.
- Tejero, J., Shiva, S., & Gladwin, M. T. (2019). Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev*, 99(1), 311-379. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>
- Tenopoulou, M., & Doulias, P. T. (2020). Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19998.1>
- Tilley, S. L. (2011). Methylxanthines in asthma. *Handb Exp Pharmacol*(200), 439-456. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13443-2_17
- Toda, N., Ayajiki, K., & Okamura, T. (2009). Control of systemic and pulmonary blood pressure by nitric oxide formed through neuronal nitric oxide synthase. *J Hypertens*, 27(10), 1929-1940. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832e8ddf>
- Tribukait, A., Nobel, G., Mekjavic, I. B., & Eiken, O. (2010). Effects of anti-histaminic and anti-cholinergic substances on human thermoregulation during cold provocation. *Brain Res Bull*, 81(1), 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.06.012>
- Vademecum. (2010). *Dramamine. Ficha técnica*.
- Vanberg, P., & Atar, D. (2010). Androgenic anabolic steroid abuse and the cardiovascular system. *Handb Exp Pharmacol*(195), 411-457. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_18
- Velasco, C. (2010). *Estudio del comportamiento electroquímico de fármacos de acción central: Modafinilo y naratriptan* Universidad de Chile].
- Voskoboinik, A., Koh, Y., & Kistler, P. M. (2019). Cardiovascular effects of caffeinated beverages. *Trends Cardiovasc Med*, 29(6), 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.019>
- WADA. (2018). *Who we are?*
- Wendt, G., Cameron, J., & Specht, P. (1962). *Chemical Studies of Behavior: VI. Placebo and Dramamine as Methodological Controls, and Effects on Moods, Emotions and Motivations*
- Widdicombe, J. G. (1998). Autonomic regulation. i-NANC/e-NANC. *Am J Respir Crit Care Med*, 158(5 Pt 3), S171-175. https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.supplement_2.13tac140
- Wieland, H. A., Söll, R. M., Doods, H. N., Stenkamp, D., Hurnaus, R., Lämmle, B., & Beck-Sickingler, A. G. (2002). The SK-N-MC cell line expresses an orexin binding site different from recombinant orexin 1-type receptor. *Eur J Biochem*, 269(4), 1128-1135. <https://doi.org/10.1046/j.0014-2956.2001.02739.x>
- Willie, J. T., Renthal, W., Chemelli, R. M., Miller, M. S., Scammell, T. E., Yanagisawa, M., & Sinton, C. M. (2005). Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates. *Neuroscience*, 130(4), 983-995. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.10.005>
- Zhou, L., & Zhu, D. Y. (2009). Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*, 20(4), 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.03.001>