

Esteroides anabolizantes: una visión de conjunto

V. M. Asensio García

Especialista en Pediatría y Puericultura. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Fundación Datapharma. Málaga.

INTRODUCCIÓN

Los esteroides androgénicos anabolizantes (EAA) comprenden un amplio grupo de sustancias incluyendo la testosterona y otros principios activos similares a ésta que poseen una doble acción farmacológica:

- Anabolizante, incrementando la síntesis proteica.
- Virilizante.

Los esfuerzos por conseguir sustancias farmacológicamente activas aunque carentes del efecto virilizante, han venido tropezando con la dificultad, no superada por el momento, de que todos los fármacos del grupo se unen a un tipo único de receptor androgénico, estando la respuesta condicionada principalmente por el órgano efector más bien que por las características del agente farmacológico, sin posibilidad de disociar completamente ambas acciones¹. Por lo tanto, el resultado final será una combinación variable de efectos anabólicos sobre la masa muscular y otros sustratos orgánicos, relacionados estrechamente con determinadas moléculas proteicas (eritropoyetina, inhibidor de la C₁ esterasa, etc.), efectos virilizantes, a los que se suman paradójicamente efectos feminizantes como consecuencia de la producción de metabolitos con propiedades estrogénicas en tejidos extraglandulares y finalmente efectos tóxicos² principalmente sobre el hígado.

Aunque la influencia de los EAA sobre la masa muscular fue establecida en 1935 a través de la experimentación animal, la iniciación de su uso extraclínico arranca desde mediados de los años 50, siendo los levantadores de pesas los primeros en adoptarlos como medio para mejorar el rendimiento muscular. Apenas diez años después, en la Olimpiada de 1964 la utilización de EAA se había extendido lo suficiente para ser considerado un serio problema. Numerosos atletas y entrenadores establecieron sus propios regímenes posológicos, al margen de cualquier fun-

damento o control clínico. En 1968, el COI acuerda una definición de *dopping* y en los Juegos Olímpicos de 1976 en Montreal se prohíbe, junto a otras sustancias, la utilización de esteroides anabolizantes (dianabol) por parte de los deportistas participantes en las pruebas.

Las altas dosis administradas de estos fármacos, varias veces superiores a las terapéuticas, la combinación de más de un esteroide y la asociación a otras sustancias farmacológicamente activas, la utilización de esteroides de aplicación veterinaria, de efectos no bien conocidos en la especie humana, la falta de control sobre sus efectos adversos, al tratarse de sustancias prohibidas aunque de un uso extenso y por último la influencia sobre el comportamiento, la afectividad y otros aspectos de la esfera psíquica, así como el riesgo de dependencia, enmarcan uno de los problemas actuales más importantes de salud pública para la población joven en países desarrollados.

MECANISMO DE ACCIÓN

De un modo esquemático, el efecto general es el resultado de la integración de tres acciones:

- Retención de nitrógeno con una mejor utilización de la ingesta de proteínas.
- Estímulo del sistema ARN-polimerasa, mediante la combinación entre el receptor androgénico y el EAA, dando lugar a un incremento de la síntesis proteica (masa muscular, eritropoyetina, etc.).
- Inhibición competitiva parcial con los receptores de glucocorticoides (acción anticatabólica).

La testosterona segregada es transformada en los órganos-diana mediante dos enzimas 5α-reductasa en un metabolito que representa la forma activa de la hormona: la dihidrotestosterona (DHT). La 5α-reductasa 1 se localiza en el hígado y piel no genital mientras que la 5α-reductasa 2 se localiza en el área urogenital. La presencia de ambas enzimas es necesaria para asegurar el efecto androgénico-anabólico de la hormona. Algunas formas infrecuentes de pseudohermafroditismo se originan por la disfunción del sistema esteroide 5α-reductasa y no por carencia de testosterona circulante.

Correspondencia: V. M. Asensio García.
Apartado de correos 6135. Málaga.
Correo electrónico: webmaster@medizzine.com

Recibido el 1-3-2002; aceptado para su publicación el 11-3-2002.

Los distintos tipos de EAA proceden de variaciones en la molécula de testosterona en tres lugares específicos, agrupándose en otras tantas clases. Así, tenemos los derivados 17 α -alquilados, los 17 β -ésteres y los 1-metil esteroides. Los primeros y los 1-metil se utilizan por vía oral, mientras que los β -ésteres se administran por vía parenteral.

USO CLÍNICO DE LOS EAA

Terapia hormonal sustitutiva

El uso principal de los EAA es el tratamiento de sustitución hormonal en pacientes con hipogonadismo, bien sea de origen testicular o hipofisario². Se trata de procesos relativamente frecuentes, con una prevalencia estimada del 0,5% de los varones.

Osteoporosis

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado su uso para el tratamiento del dolor asociado a osteoporosis. Aunque existe alguna prueba de que podrían aumentar la densidad mineral ósea en el antebrazo, no existen evidencias concluyentes acerca de su influencia sobre la incidencia de fracturas, por lo que no parece justificada su utilización con finalidad preventiva³.

Angioedema hereditario

El angioedema hereditario tiene como fundamento inmunológico el déficit del inhibidor de la C₁ esterasa, lo que provoca la puesta en marcha repetida e inopinadamente de la vía clásica del complemento. El danazol, un derivado 17 α -alquilado, parece ser eficaz en la prevención de la aparición de brotes de edema angioneurótico mediante el aumento de la concentración sérica del inactivador del C₁.

Anemia refractaria por fallo medular o renal

Frente a lo que suele creerse, las diferencias en los valores de la serie roja entre ambos sexos no obedece esencialmente a las pérdidas menstruales, sino al efecto de la testosterona y la DHT sobre el nivel de eritropoyetina. Aunque la disponibilidad de eritropoyetina recombinante ha reducido el posible papel de los andrógenos, algunas formas de anemia aplásica podrían beneficiarse de su utilización.

Cáncer mamario avanzado

Su utilidad terapéutica es escasa, dada la lentitud de acción en comparación con la quimioterapia convencional. Es en todo caso un recurso de segunda o tercera línea.

USO CLÍNICO INADECUADO DE LOS ESTEROIDES ANDRÓGENOS ANABOLIZANTES

Disfunción eréctil / impotencia

De manera infrecuente, la disfunción eréctil puede estar causada por deficiencia androgénica. Parece prudente asegurarse de que los niveles hormonales son correctos, aun-

que para el caso general no existe indicación de EAA en estos pacientes.

Infertilidad masculina

Como es sabido, el efecto más probable del tratamiento con andrógenos es la azoospermia, por la disminución de la secreción de LH. No se dispone de datos demostrativos de la eficacia de los EAA en estos pacientes, ni del llamado efecto rebote al suspender la administración del medicamento⁴.

Déficit parcial de testosterona

No ha sido establecida la seguridad de uso de andrógenos en situaciones tales como el envejecimiento, la andropausia y el tratamiento de sintomatología inespecífica, ni tampoco la existencia de un claro balance positivo entre beneficios y riesgos de su utilización³.

EFEKTOS ADVERSOS DE LOS ESTEROIDES ANDRÓGENOS ANABOLIZANTES

Durante el tratamiento hormonal sustitutivo con derivados de testosterona en pacientes con hipogonadismo es rara la aparición de efectos adversos, siendo por lo general bien tolerado².

Por el contrario, en los consumidores de EAA por razones extramédicas, donde la frecuencia de reacciones adversas importantes es probablemente mayor, se conoce de una manera fragmentaria la incidencia real, ya que al tratarse de una actividad ilícita nuestros conocimientos se hacen fundamentalmente a través de las comunicaciones de casos (*case reports*) y cuestionarios cuya fiabilidad no siempre está clara^{5,6}. Sin que se haya podido establecer fehacientemente la relación de causalidad en todas las situaciones, se han comunicado casos de miocardiopatía⁷, infarto de miocardio⁸, hipercoagulación y muerte súbita⁹.

Los principales efectos debidos a la acción virilizante son:

- Acné.
- Hirsutismo facial y corporal.
- Voz varonil.
- Irregularidades menstruales.
- Atrofia uterina y disminución del volumen de las mamas.
- Calvicie de patrón masculino.
- Aumento de la masa muscular.
- Fusión epifisaria precoz en los huesos largos en crecimiento.
- Hipertrofia del clítoris.
- Erecciones prolongadas en pacientes con hipogonadismo.
- Disminución del volumen testicular.
- Azoospermia.

Como efecto debido a la producción de estrógenos destacamos la ginecomastia, especialmente pronunciada en niños y hepatópatas.

Otros efectos secundarios

Por daño hepático, de manera casi exclusiva por parte de los derivados 17 α -alquilados:

- Ictericia colostática.
- Hepatitis.
- Peliosis.
- Carcinoma hepático.

Sobre el sistema cardiovascular y equilibrio electrolítico:

- Disminución de HDL e incremento de LDL.
- Retención de agua y sodio, con producción de edemas y quizás incremento de la tensión arterial.

Trastornos de tipo psicológico:

- Aumento de la agresividad e irritabilidad. Ocasionalmente se puede asociar a ideas paranoides.
- Dependencia psíquica, con aparición de síntomas de abstinencia, tales como depresión, acompañada o no de ideas de autolisis, sudación, náusea, pérdida de apetito, insomnio y cefalea con una duración del cuadro de hasta tres semanas.
- Alteración de la libido. Habitualmente existe un incremento, aunque no es raro que suceda lo contrario.

TIPOS DE ESTEROIDES DISPONIBLES

Las especiales características farmacocinéticas de la testosterona, con una semivida inferior a 10 minutos y un metabolismo hepático de primer paso prácticamente completo, convierten en inviable el tratamiento de sustitución pero, a pesar de la rápida absorción intestinal de la testosterona, por lo que se obtuvieron los derivados 17 β ésteres (enantato, cipionato, propionato) que administrados en suspensión oleosa permiten el alargamiento del intervalo entre inyecciones hasta cuatro semanas. También está disponible en forma de parche de administración transcutánea. Los derivados 17 α -alquilados y los 1-metil éster se administran por vía oral.

La oferta actual del mercado español es limitada con respecto al total de sustancias que se consumen de manera ilícita fuera y dentro de nuestro país (tabla 1).

Tabla 1. Esteroides anabolizantes disponibles en España para uso humano

Principio activo	Especialidad	Vía
Nandrolona	Deca-durabolin	Parenteral
Metenolona, enantato	Primobolan	Parenteral
Estanozolol*	Winstrol	Oral y parenteral
Danazol*	Daratrol	Oral
Testosterona	Androderm	Transcutánea
Mesterolona	Proviron	Oral
Propionato de testosterona	Testex	Parenteral
Propionato+enantato de testosterona	Testoviron	Parenteral

Fuente: base de datos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.
* Derivados 17 α -alquilados.

USO ABUSIVO DE LOS ESTEROIDES ANDRÓGENOS ANABOLIZANTES

Desde que en 1954 John Ziegler¹⁰ mostrara su convicción y entusiasmo acerca de la utilidad de los EAA en la mejora del rendimiento deportivo, el consumo de estas sustancias no ha hecho más que crecer llegando a adquirir un carácter epidémico, pasando de un restringido grupo de deportistas de élite, culturistas y levantadores de pesas especialmente, hasta abarcar la casi totalidad de disciplinas deportivas, e incluso ganando adeptos entre no practicantes de deportes de competición y, lo que es peor, entre adolescentes cuyo objetivo principal puede consistir simplemente en la mejora de la apariencia física.

Se ha reportado el consumo de EAA en el 0,9%-7,6% de estudiantes masculinos en EE.UU. y el 3,2% en jóvenes australianos. En aquel país, casi el 1% de la población adulta masculina y el 0,1% de la femenina consume esteroides anabolizantes. En grupos específicos como los culturistas y levantadores de pesas, el 38%-58% son consumidores habituales⁵.

Pueden identificarse cuatro perfiles básicos de consumidores¹¹:

- Deportistas implicados en competiciones.
- Asistentes a gimnasios, implicados o no en competiciones deportivas.
- Profesionales, como los cuerpos de seguridad pública y privada, personal de prisiones, miembros de fuerzas armadas.
- Otros usuarios, incluyendo aquellos que buscan aumentar su agresividad, la mejora de la apariencia física, obtener un mayor rendimiento sexual, aumentar la sensación de bienestar personal o una combinación de las anteriores.

Las pautas de administración pueden ser extremadamente variables, aunque existen tres formas habituales de administración:

— En ciclos, que suelen durar entre 6 y 12 semanas de tratamiento y otras tantas de descanso, dependiendo del programa de competiciones establecido, el tipo de esteroide y la actividad a desarrollar. En algunos casos el plan de administración puede abarcar hasta un año. Las dosis pueden ser de 10 a 100 veces superiores a las terapéuticas y se utilizan indistintamente las formas orales o inyectadas.

— Por acumulación, con administración simultánea de dos esteroides hasta conseguir una respuesta sostenida, en meseta. Es la forma preferida por el 40% de los consumidores del grupo 1 y 3.

— Administración en pirámide con incrementos sucesivos iniciales y disminuciones progresivas al final del ciclo.

No existen datos comparativos disponibles acerca de la seguridad de uso ni de la hipotética eficacia de los distintos regímenes posológicos, con mayor motivo si consideramos que el aumento del rendimiento deportivo mediante la utilización de EAA continúa sin estar bien establecido. En 1991 Elaschoff et al concluyen que «mientras que

la posibilidad de que los esteroides mejoren el rendimiento deportivo no pueda ser excluida, los datos son insuficientes para establecer una conclusión al respecto»¹².

El papel del médico en estos casos se debe orientar a minimizar los riesgos, bien sea alertando a los usuarios potenciales y actuales de EAA acerca de la conveniencia de abandonar tal práctica o, por extraño que pudiera parecer, recomendando al menos el cambio de las formas orales de los 17 α -alquilados (danazol, etilestrenol, fluoximesterona, furazabol, metandienona, metiltestosterona, noretandrolona, oxandrolona, oximetolona y estanozolol) a los preparados de administración parenteral, mucho menos tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson JD. Androgen abuse by athletes. *Endocr Rev* 1988;9:181-99.
2. Conway AJ, Handelsman DJ, Lording DW, Stuckey B, Zajac JD. Use, misuse and abuse of androgens. The Endocrine Society of Australia consensus guideline for androgen prescribing. *Med J Aus* 2000;172:220-4.
3. Wilson JD. Andrógenos. En: Goodman & Gilmann, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: Mc Graw Hill; 1996.p.1531-49.
4. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligoasthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000150.
5. O'Sullivan AJ, Kennedy MC, Casey JH, Day RO, Corrigan B, Wodak AD. Anabolic-androgenic steroids: medical assessment of present, past and potential users. *Med J Aus* 2000;173:323-7.
6. Dobs AS. Is there a role for androgenic anabolic steroids in medical practice? *JAMA* 1999;281:1326-7.
7. Ferrera PC, Putnam DL, Verdile VP. Anabolic steroid use as the possible precipitant of dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1997;88:218-20.
8. Fisher M, Applyby M, Ritoo D, Cotter L. Myocardial infarction with extensive intracoronary thrombus induced by anabolic steroids. *Br J Clin Pract* 1996;50:222-3.
9. Dickerman RD, Schaller F, Prather I, McConathy WJ. Sudden cardiac death in a 20-year old boy bodybuilder using anabolic steroids. *Cardiology* 1995;86:172-3.
10. Kennedy MC, O'Sullivan AJ. Do anabolic androgenic steroids enhance sporting performance? *Med J Aus* 1997;166:60-1.
11. Dawson RT. Drugs in sport-The role of the physician. *Journal of Endocrinology* 2001;170:55-61.
12. Elaschoff JD, Jacknow AD, Shain SG, Braunstein GD. Effects of anabolic androgenic steroids on muscular strength. *Ann Int Med* 1991;115:387-93.