



ANABOLIZANTES

REVISIÓN

El uso de los esteroides anabolizantes androgénicos como vehículo para aumentar el rendimiento atlético y el atractivo físico de los varones es conocido desde hace décadas, así como su protagonismo en el mundo deportivo, al haber sido clasificados entre las sustancias dopantes. Pero estos derivados sintéticos de la testosterona tienen indicaciones terapéuticas diversas.

SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN

Doctora en Farmacia. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

Los esteroides anabolizantes androgénicos (EAA) son derivados sintéticos de la testosterona que se desarrollaron inicialmente en los años treinta del siglo pasado. Estos compuestos promueven preferentemente el desarrollo del músculo esquelético (efectos anabólicos) y, en menor medida, el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos (efectos androgénicos). La acción anabolizante se puede diferenciar de la acción virilizante, y con algunos compuestos se ha conseguido cierta disociación, aunque no hay ningún andrógeno que carezca por completo de cierta actividad virilizante. Es decir, mediante diversas modificaciones de la molécula de testosterona se ha reducido la actividad androgénica y se ha mantenido la actividad anabolizante. Las acciones anabolizantes son fundamentalmente metabólicas.

Los EAA están legalmente disponibles solamente mediante prescripción médica. La terapia anabólica con estos compuestos está indicada en las limitaciones funcionales asociadas con el envejecimiento y las enfermedades crónicas, en la fragilidad, en la caquexia por cáncer y en la osteoporosis.

ENTRE LOS EFECTOS ADVERSOS MENORES DEL USO DE ESTEROIDES DESTACAN: DOLORES DE CABEZA, RETENCIÓN DE LÍQUIDOS (ESPECIALMENTE EN LAS EXTREMIDADES), IRRITACIÓN GASTROINTESTINAL, DIARREA, DOLORES DE ESTÓMAGO Y PIEL GRASA

Sin embargo, los EAA se vienen utilizando desde los años cincuenta del siglo pasado con la finalidad de mejorar el rendimiento atlético y el atractivo físico masculino ya que incrementan el peso corporal, la masa muscular y la fuerza cuando se combinan con el entrenamiento. A falta de entrenamiento, la masa muscular se puede incrementar con el aumento de la dosis de EAA. Por ello, su uso se ha extendido ampliamente como agentes dopantes, utilizándose con este propósito dosis que exceden en 10-100 veces el intervalo terapéutico. La administración oral de 3-5 g de EAA por semana puede alcanzar niveles de hasta 100 veces el rango fisiológico en un varón adulto. Este abuso desenfrenado ha llevado a todas las organizaciones deportivas profesionales a prohibir el uso de EAA. Su uso no se ha limitado al deporte de alto nivel, y ha llegado de manera continuada y creciente a los adolescentes, tanto deportistas como no deportistas. En el ambiente extradeportivo, los adolescentes encuentran en los EAA una estrategia para la ganancia de musculatura, fuerza y potencia, lo que puede ser útil, a su juicio, para mejorar su autoestima y la aceptación social.

Los efectos secundarios adversos como consecuencia del consumo de EAA incluyen disfunción sexual, alteraciones del sistema cardiovascular y del comportamiento psíquico y toxicidad hepática. Sin embargo, los efectos secundarios graves sólo aparecen tras el uso prolongado a dosis elevadas.

En ocasiones, el abuso de EAA puede estar relacionado con experiencias vitales negativas o ciertos rasgos sociales y psicológicos del usuario como baja autoestima y autoconfianza, hos-

tilidad sufrida, trastornos de conducta en la infancia y tendencia a comportamientos de elevado riesgo. El abuso de EAA es 2-3 veces mayor en los varones que en las mujeres. Sin embargo, el riesgo de dependencia de EAA es muy bajo y los efectos de la abstinencia son relativamente leves.

CLASIFICACIÓN Y FARMACOCINÉTICA DE LOS EAA

La testosterona no es activa por vía oral porque presenta inactivación hepática presistémica. La esterificación origina compuestos más liposolubles, poco activos por vía oral, pero con una lenta absorción por vía intramuscular, asociada a la longitud de la cadena esterificada. Una vez absorbidos, estos fármacos son hidrolizados a testosterona. Se han sintetizado más de mil derivados de la testosterona que pueden agruparse en dos clases:

- **Clase A:** son ésteres de la 17-beta-hidroxi-testosterona de liposolubilidad elevada, por lo que requieren una dosificación por vía intramuscular. Como ejemplos cabría citar soluciones oleosas de propionato, enantato o cipionato de testosterona y soluciones oleosas de decanoato o fenpropionato de nandrolona.
- **Clase B:** son compuestos alquilados en la posición 17-alfa-hidroxi que pueden administrarse por vía oral. Destacan en esta clase: danazol, fluoximesterona, metandrostenolona, metiltestosterona, oxandrolona, oximetolona, estanozolol.

Los derivados alquilados son compuestos más resistentes al metabolismo hepático, por lo que resisten el primer paso hepático y pueden administrarse por vía oral. Las hormonas sexuales circulan en el plasma unidas a proteínas plasmáticas. Los andrógenos alquilados muestran poca afinidad por la globulina fijadora de hormonas gonadales (testosterona y estrógenos) y se unen, preferentemente, a la albúmina. La vida media de los compuestos alquilados es más larga y permite intervalos de administración más prolongados por vía oral. Los consumidores de EAA suelen tomar un inhibidor de la aromataza, como el anastrozol, para inhibir la aromatización de los esteroides anabolizantes que da lugar a la producción de estrógenos.

ACCIONES ANABOLIZANTES

La testosterona actúa en otros órganos no relacionados con la actividad reproductora, como el riñón, el hígado y el músculo, previa interacción con receptores androgénicos. La interacción de diferentes compuestos de síntesis (moduladores selectivos) con el receptor androgénico contribuye a sus acciones farmacológicas únicas. La unión del ligando induce cambios conformacionales específicos en el dominio de unión al ligando, lo que podría modular la topología de la superficie y las interacciones proteína-proteína entre el receptor androgénico y los correguladores, lo que resulta en la regulación génica específica de tejido. Los estudios preclínicos han demostrado la capacidad de los moduladores selectivos del receptor androgénico para aumen-

tar la masa muscular y la masa ósea en modelos preclínicos de roedores con diferente grado de preservación de la próstata.

El efecto anabólico más notable es el desarrollo de la masa muscular por aumento de la síntesis proteica e hipertrofia de la fibra muscular esquelética, acompañado de un incremento en la fuerza. A dosis altas, modifican las lipoproteínas plasmáticas: disminuyen las HDL, por activación de la lipoproteinlipasa hepática y aumentan las LDL y las apolipoproteínas (apo) B, y reducen la apo-A1 y la apo-CIII, lo que les confiere un perfil aterogénico. Causan, además, retención de potasio, sodio, cloro, fosfato, calcio y azufre, contribuyendo al aumento de peso por la retención de agua que condicionan. Los esteroides anabolizantes favorecen, además, la mineralización ósea con la contribución del estradiol producido localmente por aromatización de la testosterona. Asimismo, estimulan la producción de eritropoyetina renal y la síntesis hepática del factor C del complemento. Estimulan el crecimiento y la secreción de las glándulas sebáceas en las que se pueden formar tapones que favorecen la infección y la aparición de acné.

La capacidad anabolizante de los diferentes compuestos de síntesis se expresa como la relación actividad androgénica/actividad anabolizante. Por ejemplo, para el cipionato de testosterona esta relación es de 1:1, mientras que para el estanozol es de 1:30. Por tanto, la capacidad del estanozol para promover la acción anabolizante sin que se aprecien signos de virilización es mayor que la del cipionato de testosterona.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Los EAA se utilizan fundamentalmente como terapia de sustitución en el hipogonadismo y en el tratamiento de algunas afecciones por sus efectos anabolizantes:

- **Hipogonadismo masculino.** Puede deberse a insuficiencia testicular o a un déficit de gonadotropinas por hipopituitarismo. El tratamiento con andrógenos conduce al desarrollo sexual normal.
- **Desarrollo muscular.** Cuando se administran en situaciones de hipogonadismo, los andrógenos causan una importante retención de nitrógeno, aumento de la masa muscular y aumento de peso. Por ello se utilizan derivados con efecto anabolizante y con baja actividad androgénica.
- **Trastornos hematológicos.** Los EAA estimulan la producción de eritropoyetina a nivel renal y extrarrenal, por ello pueden ser utilizados en el tratamiento de anemias refractarias a otros tratamientos. Los efectos son menos importantes en pacientes con insuficiencia renal.
- **Edema angioneurótico hereditario.** Se utilizan derivados alquilados (metiltestosterona y fluoximesterona), aunque también son efectivos los EAA orales (danazol). Los derivados alquilados favorecen la síntesis hepática de diferentes proteínas, como factores de la coagulación y el inhibidor del complemento.

• **Baja estatura.** Los EAA estimulan el crecimiento lineal si se administran previamente al cierre de las epífisis. Se administran durante períodos cortos (hasta 6 meses).

• **Carcinoma de mama.** El efecto puede ser paliativo, quizás por actuar como antiestrógenos. El compuesto más efectivo es la testosterona, que parece inducir mayores remisiones que la quimioterapia convencional.

• **Osteoporosis.** Se trata con EAA si es debida a deficiencia de andrógenos.

• **Estados catabólicos.** Su eficacia en la estimulación del anabolismo en enfermedades agudas y crónicas es escasa o nula y no va más allá de lo que el andrógeno puede hacer con el aumento del apetito.

EFFECTOS ADVERSOS DE EAA

El abuso de esteroides interfiere en la producción normal de hormonas en el organismo, causando cambios tanto reversibles como irreversibles. Los efectos secundarios de los EAA, sin embargo, se desarrollan casi sólo durante el uso prolongado. Los anabolizantes pertenecientes a la clase B causan

LOS EFECTOS POSITIVOS DE LA TESTOSTERONA EN EL HUMOR ESTÁN BIEN ESTABLECIDOS Y VARIOS ESTUDIOS HAN DEMOSTRADO QUE LA TERAPIA DE REEMPLAZO CON ESTA HORMONA PUEDE REDUCIR SUSTANCIALMENTE LOS ESTADOS NEGATIVOS DE HUMOR ASOCIADOS A FATIGA, DEPRESIÓN Y BAJA AUTOESTIMA

toxicidad hepática en forma de ictericia que se desarrolla generalmente después de 2-5 meses. La hepatotoxicidad no se ha descrito con el uso parenteral de ésteres de testosterona. Los efectos secundarios graves en hígado y en el patrón de lipoproteínas resultan principalmente de los EAA alquilados a dosis elevadas.

Los EAA de administración parenteral parecen dañar el músculo cardíaco, lo que puede llegar a ser clínicamente importante después de varios años. Afortunadamente, la mayoría de los efectos graves que amenazan la vida parecen ser relativamente poco frecuentes.

EFFECTOS ADVERSOS AGUDOS

Entre los efectos adversos menores por el uso de esteroides destacan: dolores de cabeza, retención de líquidos (especialmente en las extremidades), irritación gastrointestinal, diarrea, dolores de estómago y piel grasa. Los efectos agudos con un mayor impacto clínico son ictericia, alteraciones de la menstruación e hipertensión. Se pueden desarrollar infecciones en el lugar de la inyección, causando dolor y abscesos. En ambos sexos se desarrolla acné en la pubertad (no en adultos) durante el tratamiento con andrógenos debido al crecimiento de las glándulas sebáceas y a la secreción sebácea.

La aromatización es el proceso mediante el cual las hormonas esteroides son interconvertibles. La testosterona y otros es-

teroides anabolizantes aromatizables se metabolizan parcialmente a estradiol y otros agonistas estrogénicos. Por ello, los varones que consumen dosis elevadas de EAA pueden presentar niveles de estrógenos circulantes típicos de mujeres durante un ciclo menstrual normal. Esto puede dar lugar a dolor en los senos y ginecomastia, a menudo irreversible. Los estudios observacionales sugieren que la mayoría (88-96%) de los consumidores de esteroides anabolizantes experimenta al menos un efecto secundario objetivo: acné (40-54%), atrofia testicular (40-51%), ginecomastia (10-34%), estrias cutáneas (34%) y dolor en el lugar de inyección (36%).

EFFECTOS ADVERSOS CRÓNICOS

En este grupo cabe distinguir:

Efectos somáticos

El abuso de esteroides anabolizantes se asocia con problemas urogenitales, acné y enfermedad cardiovascular y hepática. Entre los cambios reversibles que experimentan los varones se encuentran una disminución en la producción de semen, impotencia, dificultad o dolor al orinar y atrofia testicular. En mujeres, los niveles elevados de EAA dan lugar a irregularidades menstruales y al desarrollo de características masculinas como la disminución de la grasa corporal y del pecho, crecimiento excesivo del vello y pérdida irreversible del pelo del cuero cabelludo, así como un mayor tamaño del clítoris. Con la administración continuada de esteroides, algunos de estos efectos llegan a ser irreversibles. Además, los esteroides se han asociado con el cáncer de próstata. La soldadura prematura de las epífisis en el niño/adolescente por la administración prolongada de EAA puede detener el crecimiento y dar lugar a una disminución de la altura en el adulto. En algunos casos, sin embargo, los EAA están indicados para limitar la longitud del cuerpo anormal. El uso de EAA supone un riesgo creciente para los quistes fatales hepáticos y el cáncer de hígado. Con la administración de EAA alquilados también se ha observado un aumento de la actividad lipasa hepática entre el 21 y 123%, así como de las LDL en un 29%. Por otra parte, la patología hepática inducida por EAA es a menudo reversible con la discontinuación del consumo. El predominio de efectos hepáticos adversos en los consumidores crónicos de EAA es probablemente bajo.

Los mecanismos fisiológicos y farmacológicos de la acción de los EAA en la estructura y función vascular se conocen bien. Los EAA se unen a los receptores androgénicos en el corazón y en las arterias principales, y los niveles fisiológicos (por ejemplo, de la testosterona) pueden tener un efecto beneficioso sobre las arterias coronarias a través de la liberación endotelial de óxido nítrico y la inhibición del tono del músculo liso vascular. Por el contrario, estudios en animales muestran que el abuso de EAA puede revertir esta respuesta vasodilatadora y conducir a efectos promotores del crecimiento en el tejido cardíaco, como se ha comprobado en la miocardiopatía hipertrófica seguida de muerte celular por apoptosis. Estos efectos son probablemente mediados por una cascada de segundos mensajeros que aumenta el Ca^{2+} intracelular y su movilización desde el retículo sarcoplásmico. El aumento de Ca^{2+} afecta a la permeabilidad mitocondrial conduciendo a la liberación de factores apoptogénicos como el citocromo c, el factor inductor de la apoptosis y

la caspasa-9. Estos hallazgos podrían explicar las observaciones clínicas de que los EAA pueden conducir a la muerte del miocardio sin trombosis coronarias o aterosclerosis.

Los esteroides contribuyen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, en parte modificando los niveles de lipoproteínas que transportan el colesterol en la sangre. Los esteroides, particularmente los de administración oral, aumentan los niveles del colesterol LDL y disminuyen los del colesterol HDL. En general, los niveles séricos se normalizan tras varias semanas o meses después del cese en el consumo. Niveles elevados de LDL y bajos de HDL aumentan el riesgo de aterosclerosis. Además, los esteroides inducen la coagulación de la sangre debido a un aumento en el conteo de plaquetas y, por tanto, de la agregación plaquetaria. Algunos de los efectos cardiovasculares de los EAA, como hipertensión, dislipidemia y anormalidades de la coagulación, remiten tras la discontinuación del uso, sin embargo, la aterosclerosis y cardiomiopatía parecen ser irreversibles.

Puesto que hay pocos estudios empíricos, es difícil estimar la prevalencia o la gravedad de la enfermedad cardiovascular en consumidores de EAA. No hay, sin embargo, evidencia epidemiológica de enfermedad cardiovascular debido al uso de EAA, por lo que la causalidad aún no se ha establecido. El riesgo de complicaciones cardiovasculares puede también ser debido al uso de otras sustancias dopantes, como la hormona del crecimiento o la eritropoyetina (EPO).

Efectos neuropsiquiátricos

El abuso de EAA se asocia con efectos en el comportamiento y efectos psiquiátricos, que varían desde la irritación moderada, aceptable socialmente, a la agresión incontrolable, a la hostilidad e incluso a la depresión y la manía. La frecuencia de estos efectos es generalmente baja y depende en gran parte de las dosis utilizadas. Por otra parte, a menudo es difícil juzgar si los efectos en el comportamiento y los efectos psiquiátricos son atribuibles al uso de EAA per se, a los rasgos subyacentes de la personalidad del consumidor de EAA, o bien a los factores psicosociales que favorecen el uso. A este respecto debe ser mencionado que los consumidores crónicos de EAA presentan, con frecuencia, rasgos antisociales, narcisistas e histriónicos. Además, varios estudios han sugerido que las dosis supra fisiológicas de EAA pueden causar directamente síntomas hipomaniacos o maniacos, asociados a veces a agresión y violencia. Sin embargo, no todos los estudios han documentado cambios tan prominentes de humor y de estado de ánimo, lo que indica una gran variabilidad en la presentación de los síntomas debido a diferencias en la dosis consumida, el compuesto utilizado, la duración del uso, el tipo de personalidad del consumidor y el uso actual o anterior de otras drogas recreacionales.

Los EAA causan claramente efectos psiquiátricos en individuos que consumen dosis excesivas (más de 1 g/semana). Las características psiquiátricas más prominentes son manifestaciones de tipo maniaco definidas como irritabilidad, agresión, euforia, delirios de grandeza, hiperactividad, imprudencia o comportamiento peligroso. Por ejemplo, muchos consumidores declaran una sensación buena sobre sí mismos, pero también pueden producirse oscilaciones extremas de humor, como síntomas de tipo maniaco que podrían conducir a violencia. Los

consumidores de EAA pueden presentar celos paranoicos, irritabilidad extrema y juicio deteriorado. Otras manifestaciones que pueden presentarse son psicosis aguda, exacerbaciones de tics y desarrollo de estados agudos confusionales. También se ha descrito hipomanía o episodios maníacos, depresión o suicidio y episodios psicopáticos.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Los EAA son utilizados con frecuencia en combinaciones. Los consumidores pueden ejercer la «acumulación», es decir, que con frecuencia toman dos o más EAA conjuntamente, combinando uno de administración oral con otro de administración intramuscular. Otra práctica es el régimen de dosificación cíclico llamado «pirámide». Al comienzo de un ciclo se administran dosis bajas de las sustancias «acumulables» y la dosis se aumenta gradualmente durante 6-12 semanas. En la segunda mitad del primer ciclo, las dosis se reducen gradualmente hasta cero. Los consumidores creen que la pirámide permite al organismo adaptarse a las altas dosis, y el segundo ciclo «libre de EAA» permite al sistema hormonal recuperarse.

En comparación con otras drogas de abuso, los EAA no son fuertemente euforizantes, es decir, no desencadenan aumentos rápidos en la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico. No obstante, el efecto de bienestar derivado del uso de EAA y los efectos disfóricos tras la retirada pueden contribuir a un síndrome de dependencia de EAA en algunos individuos. El uso prolongado de EAA puede ejercer un impacto en algunas rutas cerebrales (dopamina, serotonina y sistema opioide) que se ven afectadas por las drogas de abuso.

Los efectos positivos de la testosterona en el humor están bien establecidos y varios estudios han demostrado que la terapia de reemplazo con testosterona puede reducir sustancialmente los estados negativos de humor relativos a la fatiga, la depresión y la autoestima. Se ha propuesto un modelo de dos fases de dependencia a EAA. Los consumidores inician el uso de esteroides por sus efectos anabolizantes, pero con la exposición continuada, se desarrolla dependencia a los efectos psicoactivos del EAA. Sin embargo, el riesgo de abuso de EAA en el sentido farmacológico clásico es muy bajo, aunque algunos estudios recientes sugieren que la dependencia de EAA pasa a ser bastante común.

En la actualidad, algunos consumidores de EAA buscan tratamiento por abuso de estas sustancias. Pero esta imagen puede cambiar pronto sustancialmente, ya que el uso ilícito de EAA no se generalizó hasta la década de los ochenta del siglo pasado, y en consecuencia los que iniciaron el consumo siendo jóvenes en esa época pueden haber desarrollado dependencia a EAA y estar entrando en una edad de riesgo de complicaciones cardíacas y psiconeuroendocrinas suficientes para motivarlos a seguir un tratamiento de deshabituación. Se sugiere que este tratamiento debe responder al menos a tres mecanismos etiológicos por los que la dependencia a EAA se puede desarrollar. En primer lugar, los individuos con trastornos de la imagen corporal, como la dismorfia muscular, pueden hacerse dependientes de los EAA por sus efectos anabólicos, y estos trastornos emocio-

nales pueden responder a terapias psicológicas y farmacológicas. En segundo lugar, los EAA suprimen el eje hipotálamo-masculino-hipofisario-gonadal a través de sus efectos androgénicos, causando hipogonadismo durante la retirada. Los hombres que experimentan efectos disfóricos prolongados o depresión mayor pueden desear reanudar el consumo de EAA, lo que contribuye a la dependencia. El hipogonadismo inducido por EAA puede requerir tratamiento con gonadotropina coriónica humana o clomifeno para reactivar la función neuroendocrina, y tratamientos antidepressivos en los casos de depresión por inadecuada respuesta a las terapias endocrinas exclusivamente. En tercer lugar, las pruebas en humanos y animales indican que los EAA también poseen efectos hedónicos, que probablemente fomentan la dependencia a través de mecanismos compartidos con drogas adictivas, especialmente los opioides. El bajo refuerzo de los andrógenos es comparable al de los reforzadores moderados, como la cafeína o las benzodiazepinas. Los individuos que utilizan dosis elevadas de EAA corren el riesgo de desarrollar dependencia a los EAA porque pueden desarrollar síntomas depresivos, anhedonia y fatiga cuando suspenden el consumo.

EL INCREMENTO DE LA AGRESIVIDAD Y DE LOS SENTIMIENTOS DE HOSTILIDAD SE ENCUENTRAN ENTRE LOS EFECTOS NOCIVOS MÁS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS AL ABUSO DE EAA

El incremento de la agresividad y de los sentimientos de hostilidad se encuentran entre los efectos nocivos más frecuentemente asociados al abuso de EAA. El uso de EAA puede desencadenar ocasionalmente actos violentos en individuos que no presentaron previamente tales tendencias. El uso de EAA podría precipitar la violencia con síntomas frecuentes a dosis elevadas (600-1.000 mg de testosterona/semana) y pocos síntomas a 300 mg/semana. Sin embargo, también se ha descrito que las dosis suprafisiológicas de enantato de testosterona administradas durante varios meses no aumentan el comportamiento agresivo o la irritabilidad. La asociación entre el uso de EAA y la violencia depende a menudo de otros factores de riesgo. Por ejemplo, frecuentemente el uso de EAA está asociado al uso concomitante de sustancias psicótropas, particularmente opioides. Finalmente, parece ser que el alcohol y los EAA son fuertemente sinérgicos en la precipitación del comportamiento violento impulsivo. **Of**

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Bhasin S, Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):232-40.
- Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG Jr. Treatment of anabolic-androgenic steroid dependence: Emerging evidence and its implications. *Drug Alcohol Depend*. 2010;109(1-3):6-13.
- Thevis M, Schänzer W. Synthetic anabolic agents: steroids and nonsteroidal selective androgen receptor modulators. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;195:99-126.
- Van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010;57(1):117-23.