

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Esteroides Androgénicos Anabolizantes: Consecuencias en el hombre

Anabolic Androgenic Steroids: Consequences in the Man

Aguila^{F1}; Mercado^{A1}, Palma^{C1,2}.

1. Servicio de Urología Hospital Clínico Universidad de Chile, 2. Servicio de Urología Clínica Las Condes.

■ RESUMEN

El abuso de Esteroides Androgénicos Anabolizantes (EAA) se ha convertido en una práctica frecuente en hombres. Deportistas de alto rendimiento y fisiculturistas eran los usuarios más frecuentes de este tipo de fármacos, sin embargo, en los últimos 10 años se ha observado una preocupante prevalencia de abuso en hombres jóvenes y usuarios de gimnasios con el fin simplemente de mejorar su aspecto físico. Muchas veces este tipo de fármacos son adquiridos al margen de la legalidad, promocionados en internet, sin la supervisión médica, necesaria al sostener una terapia hormonal.

La autoadministración de EAA en altas dosis guarda implicancias negativas poco conocidas o inadvertidas por lo usuarios. Dentro de estas destacan las consecuencias andrológicas propias del abuso de estas sustancias como son la disfunción sexual, alteraciones reproductivas, metabólicas y psicógenas.

El objetivo de esta revisión es acercar el conocimiento actual sobre los riesgos e implicancias en el hombre del abuso de los EAA.

Palabras Clave: Hombre, Anabólicos, Deporte

■ ABSTRACT

Anabolic Androgenic Steroid (EAA) Abuse has turned into a common practice upon men. High performance sportsmen and body builders were the most common users of these drugs, but in the last 10 years there has been a worrying prevalence of abuse in young men and fitness studio users with the aim of obtaining better physical aspect. Many times these drugs are bought at the margins of legality, promoted in Internet, without the medical supervision needed for hormonal therapy. Self-administration of EAA in high doses has negative effects that may be not known or unnoticed by users. Some of them are Sexual Dysfunction, reproductive, metabolic or psychological alterations. The purpose of this revision is to come closer to today's knowledge of the risks of abuse of EAA in men.

Keywords: Man, Anabolics, Sports

■ INTRODUCCIÓN

Antiguas culturas como la Egipcia y Romana atribuyeron a los órganos sexuales masculinos propiedades virilizantes y afrodisiacas, fue así como la ingestión de testículos de animales fue una práctica frecuente en guerreros y monarcas. En 1889 Charles Brown-Sequard un conspicuo Fisiólogo Francés fue el primero en publicar su propia experiencia con la inyección de líquido extraído de testículos de perro, atribuyéndole roles rejuvenecedores. Pero no es hasta 1935 cuando Butenandt y Ruzicka logran sintetizar testosterona, hecho que revoluciono la endocrinología y los hizo merecedores del Premio Nobel de Química 1.

Desde la década del 40 se inician los primeros estudios en seres humanos y en 1950 se emplea por primera vez

su uso con fines deportivos con grandes adeptos en los próximos 25 años. La masificación y abuso llevó al Comité Olímpico a prohibir su uso en 1976.

Los EAA corresponde a andrógenos sintéticos derivados de la testosterona los cuales tienen indicaciones médicas específicas, sin embargo el mayor uso actual es justamente no clínico. Es ampliamente conocido el abuso de estas sustancias por deportistas de alta competición y fisiculturistas, sin embargo el aumento de su empleo por hombres jóvenes con fines cosméticos a puesto en alerta a la comunidad Andrológica. El número de consultas por disfunción eréctil, infertilidad, ginecomastia, alteraciones conductuales y hepáticas han sido directamente proporcional al aumento de la incidencia reportada 3.

EPIDEMIOLOGÍA

En Chile no existen estudios que den cuenta de la incidencia del uso de estas sustancias. Es conocida la población mayormente expuesta como deportistas, fisicoculturistas y profesionales de cuerpos de seguridad o de las fuerzas armadas³. Sin embargo la extensión hacia el usuario común de los gimnasios y adolescentes, pone en evidencia un grupo no menor y subestimado.

Un estudio que analizó por medio de una encuesta a 46 colegios de los EE.UU, evidenció que 6.6% de los adolescentes había usado o usaba EAA, de estos 67% había iniciado el uso antes de los 16 años⁴. Investigaciones posteriores declararon un 4-12% entre adolescentes varones y 0.5-2% en adolescentes mujeres⁵. Otras cifras publicadas por la Universidad de Minnesota con más de 2500 adolescentes evaluados informaron una prevalencia del 1.5%⁶. El uso autorreportado en gimnasios varía entre 3-31%, siendo del 16-50% en fisicoculturistas⁷. En España al evaluar al grupo de hombres que entrenan musculación existiría una prevalencia estimada del 7.9% a los 18 años y de 12% a los 27 años³. Al evaluar estas cifras se podría extrapolar que estimativamente un 10% de los hombres menores de 30 años que asiste habitualmente a los gimnasios estaría expuesto al uso de EAA.

FISIOLOGÍA DE LOS ANDRÓGENOS

Los andrógenos son las hormonas sexuales masculinas. Estas hormonas esteroidales cumplen diversos roles protagónicos en el crecimiento y desarrollo del ser humano. La testosterona es la hormona masculina por excelencia, inicia su acción en la vida fetal y desde aquí será encargada de orquestar la maduración masculina⁸. El eje Hipotálamo - Hipófisis- Gónada regula estrechamente la producción de los andrógenos para determinar la correcta función de estas hormonas. Estas funciones se pueden dividir en acciones androgénicas, que median tanto rol masculinizante como reproductivo, y las acciones anabólicas que serán las encargadas del desarrollo de tejidos no reproductores como el músculo, hueso, hígado y médula ósea⁹.

A partir de la séptima semana de vida fetal por acción del gen SRY, las gónadas iniciarán la secreción de la hormona anti-mülleriana y de la testosterona, encargadas del desarrollo del tracto urogenital fenotípicamente masculino, posteriormente en la pubertad una nueva oleada hormonal determinará las características sexuales secundarias, el desarrollo pondo-estatural y la espermatogénesis. En el hombre adulto el 90-95% de la producción de andrógenos es testicular y 5% suprarrenal. La testosterona, fármaco dinámicamente activo, corresponde a la fracción libre que es el 3% de la producción, el 40% restante viaja por el torrente sanguíneo unido a albumina y más del 50% unido a globulinas transportadores de hormonas sexuales (SHGB)¹⁰. Las características esteroidales de la testosterona le otorgan la solubilidad necesaria para unirse intracelularmente al receptor de andrógenos (RA). Este receptor miembro de la superfamilia de los receptores nucleares, se une a la

testosterona o a su molécula reducida Dihidrotestosterona (DHT), diez veces más potente en su acción, para formar un complejo que actuará como factor de transcripción en el núcleo de la célula diana, lo que dará como resultado la estimulación de síntesis proteica, con la subsiguiente cascada enzimática que explica las acciones fisiológicas de la hormona¹¹.

Los Esteroides Androgénicos Anabolizantes son derivados sintéticos de la testosterona que se obtienen por modificaciones de su estructura química. Estas se pueden dividir en:

- a) Esterificación del grupo 17 β -Hidroxilo que permiten su uso intramuscular,
- b) Alquilación en la posición 17 α que hace posible su administración oral y
- c) cambios de la estructura del anillo de testosterona, que además permitir su administración oral o intramuscular aumenta su actividad⁹.

Un paradigma que estimuló a los investigadores es que, si bien los efectos andrológicos de la hormona sintética eran conocidos, interesaba de sobremanera su acción anabólica, pensando en el rol regenerador tisular y estimulador de crecimiento celular, sin embargo a pesar de reconocer más de 600 tipos de andrógenos endógenos¹², dado por oxidación o reducción molecular, más los diversos sustitutos exógenos sólo se ha reconocido un receptor de andrógenos¹³. Este explica gran parte de los efectos adversos, y a pesar que los diferentes tipos de EAA difieren en su potencia selectiva androgénica/anabolizantes aún no se ha podido disociar su acción mixta en un único receptor¹⁴.

TIPOS DE EAA

Los diferentes tipos de EAA se pueden clasificar químicamente según el tipo de variación sintética necesaria para su producción⁹. También por la vía de administración destacando¹⁵,

- a) Orales: los que son capaces de absorberse intestinalmente y resistir la acidez gástrica. Generalmente son vida media corta, y muchos de sus efectos negativos son por el mecanismo de primer paso hepático, dentro de este grupo: Anabolex®, Anadrol®, Dianabol® (disponible en Chile), Maxibolin®, Metandren®, Oxitossone®, etc.
- b) Inyectables: Son de uso intramuscular, actúan como fármacos de depósito con liberación por tiempo variable según su vehículo base. Los con base acuosa varían en 1-2 semanas, y los con base oleosa 2-4 semanas. En este grupo: Anadur®, Boldone® (disponible en Chile), Decadurabolin®, Dinabolan®, Masteron®, Primobolan depot®, Testex®, etc.
- c) Tópicos: en diferentes presentaciones (ungüentos, parches, cremas, etc.) se absorben por la dermis con una vida media corta y biodisponibilidad errática.

Otra manera de clasificarlos es su prescripción, humana o veterinaria³ (Boldone®, Equipoise®, Laurabolin®, Norandren®), o su tiempo de acción donde existen aquellos con disponibilidad rápida utilizado en competencias por su efecto en minutos a horas que pueden enmascarar un test de dopaje, y aquellos con efecto a largo plazo generalmente de depósito¹⁵.

EFFECTOS NO ANDROGÉNICOS DE LOS EAA

El uso de andrógenos sintéticos fue impulsado para el manejo de enfermedades como son el hipogonadismo, la anemia aplásica, osteoporosis, quemados, sarcopenia entre otras¹⁶. Los efectos anabólicos sobre el metabolismo muscular es el gran objetivo no clínico de estos fármacos, las dosis supra-fisiológicas influyen sostenidamente en el metabolismo proteico aumentando el tamaño y la fuerza de la masa muscular magra. Lo anterior se potencia con dietas hiperproteicas e hipercalóricas asociado a regímenes estrictos de ejercicio¹⁷. La hipertrofia muscular y el aumento de la fuerza inducidos por los EAA son debido al aumento del área transversal de las fibras musculares y del número de células mionucleadas, lo anterior genera un balance nitrogenado positivo que además inhibe la acción catabólica de los glucocorticoides, estimula el eje hormonal de crecimiento, la síntesis de colágeno y la mineralización ósea¹⁸.

Los efectos hepáticos son temidos, especialmente con aquellos de administración oral. Su uso está asociado a alteración de las pruebas de función hepática, toxicidad que en la gran mayoría de los casos revierte luego del cese de la administración, además se ha informado colestasia transitoria hasta en el 17.3% y neoformación de tumores benignos¹⁹. También se ha estudiado las alteraciones psiquiátricas que acompañan o perfilan al usuario de estas sustancias. Es conocido como Vigorexia a la alteración donde se la autopercepción del estado corporal genera el impulso y preocupación obsesiva por el físico. Hasta el 23% de los usuarios va tener una comorbilidad psiquiátrica, fundamentalmente alteraciones del ánimo²⁰. A lo anterior se agregan alteraciones del comportamiento y una tendencia a conductas violentas, especialmente en los periodos de abstinencia o retirada, con criterios de dependencia hasta en el 50% de los casos¹⁸.

Del punto de vista cardiovascular el abuso de EAA genera alteraciones del perfil lípido, volcándolo hacia un perfil aterogénico, disminuyendo el colesterol HDL y aumentando las lipoproteínas de bajo peso molecular como el LDL²¹. Se ha informado aumento de la agregación plaquetaria, de la actividad enzimática de la coagulación y del vasoespasmo coronario. Existiría mayor riesgo de hipertensión arterial por los aumentos de la volemia y retención hídrica²².

EFFECTOS ANDROLÓGICOS DE LOS EAA

El consumir EAA implica una serie de riesgos, esto porque los andrógenos están involucrados en múltiples funciones y forman parte un estrecho balance en la homeóstasis del equilibrio interno. La búsqueda por parte del individuo que, sin prescripción médica consume estos fármacos es sin duda los efectos anabolizantes, sin embargo la problemática de un único receptor androgénico involucra desequilibrios andrológicos en mayor o menor grado¹⁴.

A lo anterior se agrega el hecho frecuente del uso conjunto de administración oral e intramuscular por periodos prolongados de exposición, lo que implica que las dosis de anabolizantes usadas pueden superar con facilidad en 40 veces los niveles fisiológicos de andrógenos²³.

La Ginecomastia es la situación consistente en proliferación del componente glandular de la mama masculina. El crecimiento del tejido mamario en el hombre implica un desbalance en la acción hormonal de estrógenos y andrógenos²⁴. Este hecho debe impulsar al médico a buscar la causa, las cuales se pueden dividir respecto al proceso etiológico de fondo, en causas fisiológicas o pseudoginecomastia: perinatal, puberal y senil, causas patológicas: Fármacos, Drogas, hipogonadismo, tumores, endocrinopatías etc.

En el subgrupo de la ginecomastia producida por fármacos, el uso de EAA es una causa frecuente y conocida, que debe ser considerada dirigidamente por la potencial reversibilidad con la suspensión precoz del medicamento²⁵. La prevalencia de este efecto en pacientes usuarios de anabolizante puede ser tan alto como un 52%²⁶.

Como se mencionó los estrógenos estimulan el crecimiento del tejido glandular de la mama, y los andrógenos lo inhiben. En el hombre existen niveles (fisiológicos bajos) bajos y fisiológicos de estrógenos, donde el más importante es el estradiol¹⁰. El 20% es por producción testicular directa, otro 20% por conversión periférica de estrona y el 60% restante por aromatización periférica de testosterona. Los estrógenos van a ser importes en estimular la retroalimentación negativa a las gonadotropinas, mantener masa ósea, desarrollo en el cartílago de crecimiento, rol cardiovascular en la modificación del perfil lipídico, respuesta a insulina y a la vasodilatación. La ginecomastia se produce por el ambiente estrogénico intraglandular generado por el exceso de conversión periférica de andrógenos a estrona²⁴. Otro mecanismo coadyuvante es el aumento de la testosterona ligada a SHGB, esto por estimulación estrogénica a la síntesis de este transportador.

La evaluación clínica va a buscar aumento del tejido mamario a expensas de proliferación glandular. En la mayoría de los casos se puede presentar de forma asintomática, sin embargo cuando el crecimiento es rápido se generan fenómenos de irritación local, induración y dolor³.

En el manejo de estos pacientes la primera intervención va ser la suspensión de los EAA, y dependiendo de la forma, presentación, el tiempo de evolución y el tamaño se han descrito tratamientos médicos o quirúrgicos. Dentro de los fármacos que se han utilizado está la terapia con andrógenos como el danazol e con inhibidores de la aromataza como la testolactona con resultados pobres. Los mejores resultados se obtienen con fármacos antiestrógenos como el tamoxifeno y clomifeno con resolución parcial hasta en un 80% de los casos²⁷. Este también es de elección cuando la ginecomastia es dolorosa o de reciente comienzo.

Cuando han transcurrido años de evolución y el crecimiento de las mamas es importante o han empezado los fenómenos fibroticos asociados, el tratamiento médico será ineficaz y se tendrá que emprender cirugías reconstructivas para su reducción²⁸.

El uso de EAA en altas dosis produce hipogonadismo hipogonadotrópico por medio de la retroinhibición de las hormonas gonadotrópicas²⁹. Tanto los andrógenos sintéticos en altas

dosis como el exceso de estrógenos por conversión periférica produce una inhibición central de FSH y LH. Lo anterior provoca un desbalance intratesticular con el subsiguiente bloqueo de la espermatogénesis por alteración de la función en las células de Sertoli, células de Leydig y germinales, además de la alteración en la función epididimaria que genera un proceso de maduración espermática ineficaz²³.

Clínicamente esto se evidencia como oligo-terato-astenozoospermia o llanamente azoospermia, atrofia testicular y finalmente como motivo de consulta por infertilidad²³.

Este efecto es reversible al suspender el uso de EAA, sin embargo la producción y capacidad de espermios aptos para una fecundación, junto al retorno del tamaño testicular normal puede tardar meses en recuperarse³⁰.

En el manejo de este tipo de infertilidad se privilegia la conducta expectante luego de la suspensión de los fármacos, y en aquellos casos en que han transcurrido más de 6 meses a un año sin recuperación del potencial fértil se ha utilizado hormona gonadotrópica coriana (HCG) con resultados variables^{3,30}.

Se sabe que los andrógenos además de influir sobre la diferenciación sexual, el desarrollo de las características sexuales secundarias, el fenotipo psicológico viril y la libido, cumplen un rol de significativa importancia en la función eréctil.

Los andrógenos en el hombre van a influir directamente en la mantención de la estructura peneana, correcta distribución del tejido muscular, mecanismo venooclusivo y con ello la adecuada erección. De forma indirecta a través de la regulación de sustancias mediadoras como el óxido nítrico, necesario para el inicio de la erección, la fosfodiesterasa 5 implicada en la detumescencia y los factores de crecimiento endotelial vascular encargados de mantener y restaurar las funciones vasculogénicas del tejido eréctil³¹.

El conocimiento de modelos experimentales de hiperestrogenismo y privación andrológica por castración han permitido predecir los efectos del hipogonadismo hipogonadotrópico en el fenómeno de erección³². Cuando se presenta disfunción eréctil en pacientes usuarios de anabólicos, la primera medida es la suspensión del fármaco. Cuando el hiperestrogenismo prima se puede utilizar tamoxifeno, y frente a la persistencia del cuadro se debe descartar un componente psicógeno agregado³.

■ CONCLUSIONES

La posibilidad que entregó el hecho de poder sintetizar Testosterona abrió una gran veta investigativa que permitió entender el importante rol que cumplen los andrógenos en el desarrollo del hombre. La masiva popularidad por deportistas de elite y fisiculturistas generó preocupación en las sociedades deportivas, lo que llevó en muchos países a legislar sobre el uso y abuso de estas sustancias. Con el pasar de las décadas, la extensión al usuario común es vista con preocupación por muchas sociedades médicas. Las implicancias de grandes dosis de anabolizantes, muchas veces de prescripción veterinaria, para fines cosméticos lleva arraigado efectos multisistémicos en la esfera cardiovascular, hepática,

músculo esquelética, dermatológica, psiquiátrica y otras.

Los efectos anabolizantes son conocidos y constantes, abriendo un nuevo perfil de paciente uro-andrológico. La ginecomastia, infertilidad y disfunción eréctil son fenómenos que aún requieren nuevos y mejores análisis que lleven a comprender el real impacto de la alteración hormonal auto-generada. Si bien gran parte de estos efectos son reversibles implican añadir morbilidad, gastos y muchas consecuencias psicológicas por una causa farmacológica prevenible. Como profesionales y embajadores en salud debemos conocer estos efectos para estudiar y derivar oportunamente a estos pacientes con los especialistas pertinentes, educar respecto a los riesgos, aconsejar su discontinuación y generar una opinión médica responsable que impulse a nuestro país a legislar para así controlar su abuso.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. The history of synthetic testosterone. Hoberman JM, Yesalis CE. *Sci Am*. 1995;272:76-81.
2. Anabolic-androgenic steroids: a synthesis of existing data and recommendations for further research. *Clin Sports Med*. Yesalis C, Wright J, Lombardo J. 1989;1:109-34.
3. Andrological implications of abuse of anabolic-androgenic steroids. García F. *Rev Int Androl*. 2011;9(4):160-169.
4. Estimated Prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. Buckley WE, Yesalis CE, Friedl KE, et al. *JAMA* 1998;260:3441-5.
5. Anabolic-androgenic steroid abuse and performance-enhancing drugs among adolescents Bahrke MS, Yesalis CE, Brower KJ. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1998 Oct; 7(4):821-38.
6. Steroid use among adolescents: longitudinal findings from Project EAT. VandenBerg P, Neumark-Sztainer D, Cafri G, Wall M. *Pediatrics*. 2007.
7. Use of anabolic-androgenic steroids among bodybuilders- frequency and attitudes. Lindstrom M, Nilsson AL, Katzman PL, Janzon L, Dymling JF *J Intern Med*. 1990;227:407-11.
8. *Male Reproductive Physiology* Paul J. Turek, Campell-Walsh Urology 10 th Edition.
9. *Andrógenos*. Wang C, Swerdloff RS. *Farmacología Smith/ Reynard* Capitulo 41. Editorial Panamericana, 1995.
10. *Disorders of sex development*. Smith's General Urology.
11. *Hormone Therapy for Prostate Cancer*. Joel B. Nelson Campell-Walsh Urology 10 th Edition.
12. *Esteroides, un juego peligroso*. Ed. Hispano Europea. Barcelona Yesalis, C.E.; Cowart, V.S. 1999. 199p.
13. *Uso y abuso de esteroides anabolizantes* Aramendi, J.M. (2007). *Osasunaz*, 8, 185-197.
14. Anabolic-androgenic steroids: a historical perspective and definition, in *Anabolic steroids in sport and exercise* Kochakian CD (1993), ed. Yesalis CE, Human Kinetic Publishers, Champaign p 3-33.
15. *Esteroides anabolizantes androgénicos*. Avella, R.E.; Medellín, J.P.: *Rev. U.D.C. A Act. & Div. Cient.* 15 (Supl. Olimpismo): 47 - 55, 2012
16. The role of anabolic hormones for wound healing in

- catabolic states. *J. Burn Wounds*. 4:e2. Demling, R.H. 2005
17. The effects of suprathreshold doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. *N Engl J Med* 1996;335:1-6.
18. Esteroides androgénicos anabolizantes: uso y abuso en los pacientes pediátricos Julie M. Kerr, MD y Joseph A. Congeni, *Pediatr Clin N Am* 54 (2007) 771-786
19. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. *Semin Liver Dis* Ishak KG, Zimmerman HJ. 1987;7:230-6.
20. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. Pope HG Jr, Katz DL. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:375-82.
21. Effects of long-term use of testosterone enanthate. II. Effects on lipids, high and low density lipoprotein cholesterol and liver function parameters. Alpana tyagi, M. Rajalakshmi, D. Antony jeyaraj, R. S. Sharma and J. S. Bajaj. *international journal of andrology*, 22:347±355 (1999),
22. The cardiac toxicity of anabolic steroids. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, et al. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:1-15
23. Anabólicos Androgénicos esteroides e Infertilidad Masculina. Mendeluk GR, Ariagno J, Karayan L, Lopez Costa S. De Miceu S. *Revista Del Hospital J.M Ramos Mejía Vol XIII N°3 - 2008.*
24. Anabolic steroid and gynecomastia. Review of literatura. D. A. De Luis, R. Aller, I. A. Cuéllar, C. Terroba, E. Romero. *An. Med. Interna (Madrid) Vol. 18, N.o 9, pp. 489-491, 2001.*
25. Anabolic-androgenic steroid abuse and psychopathology. Porcerelli JH, Sandler BA *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 829-833.
26. Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. Korkia P, Stimson GV *Int J Sports Med* 1997; 18 (7): 557-62
27. Treatment of gynecomastia with tamoxifen a double-blind crossover study. *Metabolism* Parker LN, Gray DR, Lai MK, Levin R. 1986: 35: 705-708.
28. Surgical correction of gynecomastia in bodybuilders. Reyes RJ, Zicchi S, Hamed H, Chaudary MA, Fentiman IS. *Br J Clin Pract* 1995; 49: 177-179.
29. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, Stanton PG, De K, Pratis K, et al. *J Androl.* 2002;23:149-62
30. Reversible hypogonadism and azospermia as a result of anabolic-androgenic steroid use in a bodybuilder with personality disorder. A case report, Boyadjiev NP, Georgieva KN, Massaldjieva RI, Gueorguiev SI (2000), *J.Sports Med Phys. Fitness* 40: 271-274
31. *Male Reproductive Physiology* Paul J. Turek. Campbell-Walsh Urology 10 th Edition.
32. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction. Buvat J, Bou Jaoudé G. *World J Urol.* 2006;24:657-67.