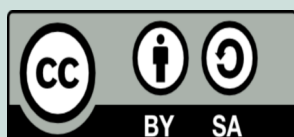


Tesis de Posgrado

Vassia, Tomas

Efectos adversos cardiovasculares del doping

2017 *Universidad Nacional Arturo Jauretche*
Carrera: Especialización en Cardiología



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.
Atribución – Compartir igual 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Vassia, T. (2017). *Efectos adversos cardiovasculares del doping* [Tesis de especialización, Universidad Nacional Arturo Jauretche]. <https://rid.unaj.edu.ar/handle/123456789/3720>

Este documento es resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto, queda sujeto al cumplimiento de la Ley N° 26.899.

**CARRERA DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA – UNAJ**

**TEMA: EFECTOS ADVERSOS
CARDIOVASCULARES DEL DOPING**

Alumno: Vassia Tomas

Índice

1. Introducción	3
2. Metodología	5
3. Desarrollo	6
3.1. Definición de doping	6
3.2. Generalidades de las sustancias y métodos utilizados en doping	6
3.2.1. Andrógenos Anabólicos	6
3.2.2. Eritropoyetina	7
3.2.3. Hormona del crecimiento	8
3.2.4. Agonistas beta 2 adrenérgicos	9
3.2.5. Autotransfusión	10
3.2.6. Anfetaminas	11
3.2.7. Efedrina	11
3.3. Efectos adversos cardiovasculares de los métodos utilizados en el doping	13
3.3.1. Andrógenos anabólicos	13
3.3.2. Eritropoyetina	16
3.3.3. Hormona del crecimiento	17
3.3.4. Agonistas beta 2 adrenérgicos	18
3.3.5. Anfetaminas	19
3.3.6. Efedrina	20
3.4. Efectos adversos cardiovasculares indirectos	21
4. Discusión	23
5. Conclusiones	26

1. Introducción

Históricamente el deporte ha sido un poderoso emblema de cada país, y en todo el mundo se reconoce la contribución del deporte a la identidad nacional. Se ha estimado que algunos países del primer mundo invertirían grandes sumas de dinero provenientes de fondos públicos para lograr una medalla de oro olímpica (1). Sin embargo, los beneficios económicos de los derechos de televisión, el patrocinio y la infraestructura son un excelente retorno de esta inversión.

Desde una perspectiva de salud pública, hay grandes beneficios a partir de inspirar a la población general a aumentar los niveles de actividad física. En relación con la población general, los atletas olímpicos tienen excelentes resultados en salud (2,3) y deben ser embajadores ideales en la lucha contra la morbilidad asociada con el comportamiento sedentario (4). Sin embargo, la investigación sugiere que este impacto sobre la salud pública puede ser más teórico que real, (5) y la desilusión causada por los rumores de uso de drogas para mejorar el rendimiento puede no estar ayudando a transferir el éxito del podio a la inspiración en la población general. Aún peor, el creciente uso de estas drogas entre los deportistas recreativos sugiere que son los peores aspectos de los deportes profesionales los que se emulan en la comunidad.

Podría argumentarse que el *doping* es simultáneamente una consecuencia de la comercialización de los deportes modernos y una amenaza para su apoyo público. Los aficionados al deporte, los patrocinadores y la infraestructura deportiva son todos indirectamente afectados por las revelaciones de abuso de estas drogas. Se alienta a los atletas a buscar cualquier ventaja legal que no incluya a los agentes contenidos en la lista de sustancias prohibidas de la *World Anti-Doping Authority* (WADA) (ver tabla 1). Esto crea una zona gris problemática en la que los atletas pueden experimentar con agentes que aún no han sido listados como una sustancia prohibida. Hay riesgos de salud asociados con la búsqueda del siguiente fármaco que puede proporcionar una ventana de ventaja antes de la detección. Esta cuestión no será abordada por el actual sistema de control con una lista de sustancias que se desactualiza continuamente.

Esta revisión bibliográfica se centrará en describir las generalidades de algunos de los fármacos y métodos más frecuentemente utilizados en el *doping* (excluyendo los métodos

utilizados para evadir los controles), sus efectos adversos en el sistema cardiovascular y como la tensión impuesta a través del aumento de la capacidad de un atleta al ejercitarse en niveles sobrehumanos, secundario al empleo de estos métodos ilícitos, puede ser también una causa de lesión cardíaca.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos originales, revisiones, registros, editoriales, guías de práctica clínica y diferentes publicaciones comprendidas entre los años 1959 y 2017 a través de los portales de Internet de la base de datos de la biblioteca nacional de los Estados Unidos (*Pubmed*), así como de las principales revistas de medicina interna y cardiología del mundo.

Se utilizaron como parámetros de búsqueda los siguientes términos:

Términos *Mesh*: *“doping in sports” AND “cardiovascular side effects”*

Palabras clave: *doping, sports, cardiovascular side effects.*

3. Desarrollo

3.1. Definición de doping

El *doping* (dopaje en español) se refiere al uso por parte de un deportista de sustancias o métodos prohibidos para progresar en su entrenamiento y mejorar sus resultados deportivos. Cuando hablamos de dopaje solemos pensar en los esteroides, pero también es doping el uso por parte de un deportista de otras sustancias prohibidas (como estimulantes, hormonas, diuréticos, narcóticos y marihuana), el uso de métodos prohibidos (como transfusiones de sangre o dopaje genético) e incluso la negativa a pasar un control antidoping o un intento de manipular controles antidoping (6).

Sin embargo, el desarrollo de la monografía se centrará en los fármacos y métodos más destacados por su asociación con eventos adversos cardiovasculares, utilizados para mejorar el potencial físico de quienes los utilizan.

3.2. Generalidades de las sustancias y métodos utilizados en doping

3.2.1. Andrógenos Anabólicos

La acción farmacodinámica del andrógeno anabólico comienza cuando la hormona exógena penetra en la membrana de la célula diana y se une a un receptor de andrógenos situado en el citoplasma de esa célula. A partir de ahí, el compuesto hormona-receptor se difunde en el núcleo, donde altera la expresión de los genes (7) o activa los procesos que envían señales a otras partes de la célula (8).

El efecto del andrógeno anabólico en la masa muscular se produce de al menos dos maneras: primero, aumentan la producción de proteínas; En segundo lugar, reducen el tiempo de recuperación al bloquear los efectos de la hormona del estrés (cortisol) en el tejido muscular, por lo que el catabolismo del músculo se reduce considerablemente (9).

También se ha planteado la hipótesis de que esta reducción en la degradación muscular puede ocurrir a través de la inhibición que producen los andrógenos anabólicos sobre la acción de otras hormonas esteroides llamadas glucocorticoides que promueven el catabolismo en las fibras musculares. Los andrógenos también afectan el número de células que se convierten en células de almacenamiento de grasa, favoreciendo la diferenciación celular en las células musculares en su lugar (10).

Se ha demostrado, en ensayos clínicos doble ciego, su beneficio significativo vs placebo en mejoría de la performance física inmediatamente posterior a la administración de estas sustancias. Se observó aumento en la fuerza y modificación de la composición corporal con aumento del perímetro del brazo y de la circunferencia del muslo (11).

3.2.2. Eritropoyetina

La hormona eritropoyetina es el principal factor regulador de la producción de los glóbulos rojos. Esta hormona, químicamente una glicoproteína, es elaborada primariamente por el riñón aunque una pequeña fracción tiene un origen extrarenal (principalmente hepático) en el adulto. La eritropoyetina fue el primer factor de crecimiento hematopoyético reconocido como tal. Su producción se relaciona estrechamente con la demanda y oferta de O₂ por los tejidos, de tal manera que la hipoxia activa un sensor de O₂ en los sitios celulares de elaboración de la eritropoyetina, promoviendo su biosíntesis y secreción, mientras que la hiperoxia inhibe estos procesos. Constituye un típico mecanismo de retroalimentación (12).

Existen tres formas en las cuales la eritropoyetina puede mejorar el rendimiento físico de un atleta:

✓ Mejorando el consumo máximo de oxígeno

- o El cual depende, según la ley de FICK, del gasto cardíaco y de la diferencia de oxígeno arteriovenosa. Dichos componente dependen a su vez, principalmente del volumen sanguíneo total y de la hemoglobina total del cuerpo.

✓ Aumentando el umbral del lactato

- o Es el nivel de la intensidad del trabajo en el cual el exceso del consumo de oxígeno lleva al aumento del metabolismo anabólico y consecuente aumento de los niveles de lactato.

✓ Mayor rendimiento de la economía

- o La economía es un aspecto completamente independiente del máximo consumo de oxígeno y del umbral del lactato. Es la relación entre la producción de trabajo y el costo de oxígeno que este conlleva. La utilización de eritropoyetina en forma prolongada puede inducir cambios en el musculo esquelético como el aumento de la miosina baja (tipo I) y descenso de las fibras de miosina de cadena ligera (tipo II), lo que posibilitaría una mejora en la economía. (13)

3.2.3. Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento es una hormona peptídica natural producida por la glándula pituitaria anterior. Esta desempeña un papel importante en el mantenimiento de la composición corporal, el bienestar, el rendimiento físico y la salud cardiovascular en adultos y niños.

Una propiedad importante de la hormona del crecimiento es su potente efecto lipolítico. Esta aumenta la lipólisis directamente reduciendo la acción de una serie de enzimas lipogénicas e indirectamente aumentando la producción de otras hormonas lipolíticas, tales como las catecolaminas y el glucagón, y aumentando la expresión de los receptores adrenérgicos adipocíticos. En general, estos efectos conducen a una mayor utilización de grasa corporal.

La administración de hormona del crecimiento en personas con deficiencia de la misma reduce la masa grasa corporal y aumenta significativamente la masa corporal magra. En un reciente estudio de metanálisis se concluyó que la administración de esta hormona en atletas sanos aumenta masa corporal magra en un promedio de 1,8 kg (14).

Uno de los efectos más apreciados de la hormona del crecimiento es su efecto sobre el anabolismo muscular. La reducción de la masa muscular y la síntesis de proteínas se observa cuando se reduce la producción de hormona del crecimiento y factor del crecimiento insulínico (esta última es una hormona producida por el hígado a partir del

estímulo que produce sobre sus células la hormona del crecimiento). La hormona del crecimiento induce la absorción de glucosa y aminoácidos y estimula la síntesis de proteínas, posiblemente utilizando la energía derivada de su actividad lipolítica. En cuanto a la degradación de las proteínas, en primer lugar la insulina y en menor medida el factor del crecimiento insulínico inhiben la degradación de las proteínas y esto puede explicar por qué algunos atletas abusan de insulina y de la hormona del crecimiento juntas.

Estas propiedades han llevado a su abuso por deportistas profesionales que desean mejorar su rendimiento atlético. A pesar de su aparente uso generalizado, hasta hace poco tiempo existía poca evidencia científica para apoyar su uso como agente potenciador del rendimiento. Estudios recientes, sin embargo, han sugerido que hormona del crecimiento aumenta la fuerza y la velocidad.

Los efectos beneficiosos de la administración de hormona del crecimiento se demostraron por primera vez en 1962, cuando se observó que dicha hormona lograba aumentar el vigor, la ambición y la sensación de bienestar en una mujer con hipopituitarismo adulto. (15).

En ensayos clínicos más recientes se demostró que la utilización de hormona de crecimiento reduce la grasa corporal, aumenta la masa magra, el agua extracelular y la masa celular corporal.

En cuanto al rendimiento físico no se observaron diferencias significativas vs placebo, excepto en la velocidad y aceleración donde se halló una mejoría significativa en el grupo que utilizó hormona de crecimiento. Cabe destacar que esta diferencia no se mantenía luego de 6 semanas de discontinuado el tratamiento. (16)

3.2.4. Agonistas beta 2 adrenérgicos

Los agonistas beta 2 están entre las terapias más clásicas y utilizadas con mayor frecuencia para el manejo terapéutico del asma y también de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre otras enfermedades respiratorias. Utilizadas solas o en conjunto con otros broncodilatadores o con corticoesteroides inhalados.

Median su acción uniéndose a receptores beta 2 adrenérgicos (o beta adrenorreceptores). Estos receptores se encuentran divididos en tres grupos, beta 1, beta 2 y beta 3 que se

hallan principalmente en células cardíacas, músculo liso de la vía aérea y tejido adiposo, respectivamente.

Se abusa ampliamente de estas drogas ya sea como agentes terapéuticos, promotores del crecimiento o por sus posibles efectos anabólicos en el campo del doping.

La inyección experimental de salbutamol y formoterol en ratas demostró causar hipertrofia muscular. En humanos se sugiere un aumento del rendimiento físico luego de la inhalación de salbutamol, salmeterol, formoterol y/o terbutalina. Se asume que el clenbuterol estimula directamente los adipocitos acelerando la metabolización de triglicéridos a ácidos grasos libres, por lo que se conoce a los agonistas beta 2 como agentes redistribuidores de grasas con el fin de disminuir sus niveles en el organismo. El efecto anabólico de estas drogas está asociado con el aumento de proteínas en el músculo esquelético debido a la inhibición que producen en su degradación. (17,18)

3.2.5. Autotransfusión

En los deportes de resistencia, el consumo máximo de oxígeno es un factor importante para el rendimiento. Las limitaciones en dicho factor son, suponiendo la función pulmonar normal y la presión del oxígeno del nivel del mar, el máximo rendimiento cardíaco, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y la masa total de hemoglobina. Extracción de oxígeno disponible para trabajar el músculo es también un factor, al menos en atletas de élite. Dependiendo del modo y duración del trabajo que se está realizando, y del modo de prueba, la influencia del consumo máximo de oxígeno en el rendimiento físico oscila entre el 62% y el 88% en el esquí de fondo. Otros han alcanzado modelos similares en carreras, ciclismo, natación y triatlón. En el ejercicio intermitente, como el fútbol, la influencia del consumo máximo de oxígeno en el rendimiento no se conoce, posiblemente debido a las dificultades en la medición de la variable de resultado dependiente (rendimiento) en los deportes de equipo. En consecuencia, diferentes métodos para mejorar la entrega de oxígeno puede ser utilizado por los atletas y los efectos sobre el rendimiento físico puede ser sustancial.

Inicialmente, la transfusión de sangre se utilizó para mejorar la capacidad de trabajo de los pilotos de aviación militar para volar a gran altura durante la Segunda Guerra Mundial.

Más tarde se demostró que el rendimiento submáximo y máximo mejora con la transfusión de sangre.

En estudios realizados se demostró que después de la re-infusión de glóbulos rojos previamente extraídos lavados y criopreservados el rendimiento físico aumentó en un ~ 20% (19).

3.2.6. Anfetaminas

Las anfetaminas son aminas simpatomiméticas, de fórmula química estructural semejante a la adrenalina. Las dos anfetaminas más utilizadas, de donde derivan las más modernas drogas de este grupo son: el sulfato de d-anfetamina o d-fenil-isopropilamina (dexedrina).

Las anfetaminas tienen un mecanismo de acción que involucra a varios neurotransmisores como son la dopamina, la serotonina, la adrenalina y la noradrenalina. Aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina e inhibe la recaptación de la serotonina.

Los estudios neuroanatómicos muestran que el aumento en la actividad locomotora producido por las anfetaminas depende del sistema dopaminérgico nigroestriatal y mesolímbico. Además, la liberación central de noradrenalina puede ser importante en la hiperlocomoción.

Las anfetaminas pueden producir episodios de agresividad extrema como también un aislamiento de todo intercambio social. Los mecanismos neurobiológicos implicados en los múltiples efectos de la anfetamina sobre la conducta agresiva han sido relacionados con aquéllos relevantes a sus propiedades psicoestimulantes (20).

Estos efectos pueden traducirse en una mejora en los resultados de los atletas en diferentes disciplinas. (21)

3.2.7. Efedrina

La efedrina es una droga que se encuentra en el listado de sustancias prohibidas por la WADA, pero solo cuando se encuentra en una concentración urinaria mayor a 10 ug/ml. Esta droga es un alcaloide natural con una estructura similar a las anfetaminas (22).

Tiene acción simpaticomimético, actuando como agonista directo alfa y beta adrenérgico, además de producir la liberación de catecolaminas.

Los receptores simpáticos alfa y beta sobre los que actúa la efedrina son receptores de la membrana celular sensibles a adrenalina y noradrenalina que se encuentran en la mayoría de las células del cuerpo, incluyendo corazón, pulmones y vasos sanguíneos.

También actúan aumentando la disponibilidad y la potencia de acción de los neurotransmisores naturales como la noradrenalina, tanto en el cerebro como en el tejido cardíaco. Además cuenta con efecto similar adrenalina a nivel vascular y bronquial, por lo que ha sido usado como parte del tratamiento del asma.

Muchas de las conjeturas acerca del efecto ergogénico de la efedrina originaron estudios de investigación como una droga para tratamiento de la obesidad y evaluar su posible efecto anorexígeno. Esta droga y su combinación con la cafeína no lograron demostrar producir un descenso de peso.

A pesar de que la investigación acerca de la efedrina y su efecto en el rendimiento de los atletas es limitada, la mayoría de los estudios no apoyan el efecto ergogénico de la droga. Aunque se ha observado que el consumo de dicho fármaco se asocia con un aumento en el consumo de oxígeno y en la oxidación de grasas en individuos sanos, estos cambios no se han traducido en mejoría en el rendimiento físico.

Algunos estudios han destacado una mejoría en el rendimiento físico de atletas bajo el consumo de efedrina en combinación con cafeína, no observado efectos positivos en el rendimiento bajo la utilización de cada una de estas sustancias por separado (23).

3.3. Efectos adversos cardiovasculares de los métodos utilizados en el doping

3.3.1. Andrógenos anabólicos

Se calcula que la mortalidad entre atletas que usan andrógenos anabólicos es de 6 a 20 veces mayor que la de los atletas limpios, y aproximadamente un tercio de estas muertes pueden atribuirse a causas cardiovasculares.

En un estudio retrospectivo caso-control donde se evaluó la mortalidad entre personas que habían sido derivadas para el dosaje de diferentes drogas, se detectaron 248 consumidores de andrógenos anabólicos y 1215 controles cuyos dosajes fueron negativos, con una media de edad de 23 años. Se observó en el seguimiento una mortalidad de 4.8% en los consumidores y 1.8% en los no consumidores. La mortalidad esperada a esa edad era muy baja y se multiplicó por 20 (IC 95% 10 – 36) en el grupo correspondiente a usuarios de andrógenos y por 6 (IC 95% 3.8 – 9) en el grupo control de personas derivadas a dosajes, respecto de la población general. A pesar de que las causas de la muerte fueron inciertas, un estudio post mortem sugirió una causa cardíaca en 1/3 de los consumidores de andrógenos anabólicos (24).

3.3.1.1. Apoptosis de miocitos

Los mecanismos de acción de los andrógenos anabólicos en la estructura cardiovascular no están completamente aclarados. Se sabe que estas drogas se unen a receptores de andrógenos en el corazón y en arterias mayores, y en niveles fisiológicos tienen efectos beneficiosos en las arterias coronarias generando liberación endotelial de óxido nítrico y disminución del tono del músculo liso arterial. Contrariamente, en estudios en animales, se demostró que el abuso de dichos fármacos puede revertir el efecto vasodilatador y

conducir al crecimiento del tejido cardíaco como se observa en la miocardiopatía hipertrófica, seguido por apoptosis celular.

El mecanismo de la apoptosis celular del miocardio es probablemente mediado a partir de la estimulación de receptores de membrana que producen segundos mensajeros y genera el aumento de la entrada de calcio al citoplasma y posterior movilización del calcio desde el retículo sarcoplasmático. Este aumento del calcio intracelular afecta la permeabilidad de la mitocondria, conduciendo a la liberación de factores apoptóticos. Notablemente el uso de los andrógenos anabólicos asociados a muerte súbita, infarto agudo de miocardio (IAM), remodelado ventricular y miocardiopatía está relacionado con la apoptosis. Estos hallazgos podrían explicar el por qué los andrógenos anabólicos llevan a muerte miocárdica sin enfermedad coronaria (25).

3.3.1.2. Alteración de las lipoproteínas

Varios estudios sugieren que los andrógenos anabólicos aumentan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en más de un 20% y disminuyen las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un 20 – 70%. Las hormonas esteroideas alteran los niveles séricos de lipoproteínas a través de modificaciones en la síntesis de apolipoproteínas A-I y B y consecuente alteración en su degradación y eliminación.

Otra teoría de como los andrógenos esteroides alteran los niveles de lipoproteínas es que estas estimulan la lipasa hepática y el catabolismo de las VLDL. La lipasa hepática también cataboliza HDL y reduce su concentración en suero (26).

Afortunadamente los efectos en las concentraciones de las lipoproteínas parecen ser reversibles y podrían normalizarse 5 meses luego de la discontinuación del consumo de estas drogas (27).

3.3.1.3. Efectos sobre la tensión arterial

En este aspecto la evidencia es controversial. Si bien se realizaron estudios donde se observó una asociación de la utilización de andrógenos anabólicos y elevación de la tensión arterial en muchos otros no se ha llegado a resultados concluyentes. Generalmente cuando se encuentran asociadas la hipertensión arterial y el consumo de andrógenos anabólicos se halla as su vez retención renal de sodio, lo que podría

interpretarse como su mecanismo de acción. Se puede asumir que en los estudios en los que no se encontró diferencias significativas en los valores de tensión arterial se deba a bajas dosis de estos fármacos utilizadas por el grupo consumidor y/o el consumo oculto y no declarado del grupo no consumidor (25).

3.3.1.4. Hipertrofia ventricular izquierda

Los atletas consumidores de andrógenos anabólicos suelen exhibir hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Sin embargo, esta puede deberse a la sobrecarga de ejercicio isométrico, por lo que la interpretación de la HVI en atletas de elite que consumen dichas sustancias ilícitas es compleja. La HVI en estos casos puede asociarse a hipertensión arterial o a efectos directos sobre el miocardio. Estudios con miocitos humanos demostraron que la estimulación de los receptores de andrógenos puede generar hipertrofia (28).

Chung y colaboradores realizaron un estudio randomizado, doble ciego, placebo-control con 30 hombres sanos divididos en 3 grupos a recibir semanal mente testosterona, nandrolona decanoato o placebo IM por 4 semanas. Luego se evaluó ecocardiográficamente y se evidenció un aumento significativo del diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo, aunque sin embargo, se encontraba dentro de límites normales. No fueron halladas diferencias significativas en otros parámetros ecocardiograficos de HVI (29).

Los estudios que observaron HVI asociado a abuso de andrógenos esteroides reportaron la probable reversibilidad luego de la discontinuación del consumo, aunque los efectos pueden persistir por periodos prolongados. En un estudio la HVI persistió por 9 ± 2 semanas luego de discontinuada la administración de la droga (30).

3.3.1.5. Síndrome coronario agudo y muerte súbita

Datos alarmantes asociaron la utilización de andrógenos anabólicos con eventos fatales, aunque la mayoría de la evidencia provenga de estudios casos y controles y reportes de casos de síndromes coronarios agudos (SCA) y arritmias ventriculares (31).

En ausencia de experimentos en animales se considera que el abuso de estos fármacos podría causar isquemia cardiaca por la demanda exagerada de oxígeno en el pico del ejercicio, en contexto de una acelerada aterosclerosis dada por alteración en las lipoproteínas secundario al consumo de dichas drogas.

Como un potencial mecanismo directo, los andrógenos anabólicos también aumentan la agregación plaquetaria y la formación de trombos incrementando la producción plaquetaria de tromboxano A₂ (agregante plaquetario), disminuyendo la producción de prostaciclina (inhibidores de la agregación plaquetaria) y aumentando los niveles de fibrinógeno (32).

Las contribuciones clínicas de estos mecanismos no están claras. Sin embargo, su combinación podría explicar los IAM o arritmias ventriculares en jóvenes atletas sin factores de riesgo cardiovasculares, en varios de los cuales se constató el consumo de estas sustancias ilícitas y se las adjudicó como causa primaria del evento (33).

Existen numerosos reportes de arritmias ventriculares potencialmente letales en consumidores de andrógenos anabólicos. Entre las arritmias más comúnmente observadas en esta población, durante el ejercicio físico, encontramos fibrilación auricular, taquicardia ventricular, latidos ectópicos ventriculares y supraventriculares. Hausmann y colaboradores describieron el caso de un hombre de 23 años físico culturista consumidor de andrógenos anabólicos que sufrió una muerte súbita y la autopsia reveló HVI, fibrosis miocárdica e IAM, y la causa de su muerte se atribuyó a arritmia cardíaca y muerte súbita secundaria a abuso de andrógenos anabólicos (34).

3.3.2. Eritropoyetina

Los estudios de eritropoyetina recombinante en sujetos sanos o atletas no se enfocan en los eventos adversos. Se reportó un aumento significativo de la presión arterial sistólica durante ejercicio de intensidad submáxima en atletas usuarios de esta droga.

La presión arterial y la resistencia vascular demostraron presentar una menor respuesta endotelial a vasodilatadores durante el tratamiento con eritropoyetina. En un estudio in vitro con arterias coronarias humanas se observó una disminución en la producción de óxido nítrico a pesar del agregado de acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que la eritropoyetina suprime la actividad de la óxido nítrico sintetasa en forma selectiva (35).

Un estudio randomizado utilizó eritropoyetina para tratar el síndrome anémico en pacientes con cáncer de mama con metástasis. El mismo fue detenido por aumento en la incidencia de eventos trombóticos. Otros estudios y metaanálisis demostraron una

tendencia similar en diferentes grupos de pacientes tratados con eritropoyetina recombinante comparados con placebo. Un punto a destacar es que en la mayoría de estos estudios la dosis de eritropoyetina utilizada fue cercana a cuatro veces mayor a la dosis utilizada por atletas en busca de mejorar su rendimiento físico.

Este aumento en los eventos trombóticos asociados a la utilización de eritropoyetina recombinante puede vincularse con efectos reportados de la droga tales como el la eritrocitosis y el consecuente aumento de la viscosidad sanguínea, aumento del recuento y de la adherencia plaquetaria al subendotelio, aumento del factor VIII de la coagulación y de la trombina, descenso de las proteínas C y S, aumento de la activación endotelial a través de un up regulation de proteínas pro trombóticas inducido por la eritropoyetina y el estado proinflamatorio secundario a disfunción endotelial por disminución del óxido nítrico (36).

El incremento de la viscosidad sanguínea, aumento en la presión sistólica y la resistencia vascular, la activación endotelial, el estado procoagulante, la actividad plaquetaria aumentada y la inflamación encontrada en el tratamiento con eritropoyetina explican el aumento de los eventos trombóticos. A este contexto se suma que el hecho de que el ejercicio per se genera un estado pro coagulante, efecto que es más pronunciado en sujetos entrenados que en los no entrenados.

Dado que el volumen plasmático y el volumen sanguíneo se reducen durante el ejercicio, el hematocrito aumenta. Este efecto es aún más acentuado en contexto de deshidratación y aumento de la temperatura corporal. Esta combinación de factores podría incrementar aún más el riesgo de eventos trombóticos. (37)

El riesgo trombótico también tiene base de evidencia en reporte de casos como el realizado por Lage y colaboradores que describe como un ciclista profesional presentó una trombosis en un vaso cerebral en contexto de consumo de 2000 UI de etritropoyetina recombinante cada 2 días por 3 meses, en combinación con hormona del crecimiento por 15 días y altas dosis continuas de vitamina A y E (38).

El hematocrito elevado también demostró predisponer a infarto agudo de miocardio, convulsiones y tromboembolismo pulmonar. También se asoció con encefalopatía hipertensiva. (39)

3.3.3. Hormona del crecimiento

No hay estudios que demuestren los efectos adversos del uso de la hormona del crecimiento, por lo que la evidencia se basa en reportes de casos que presentan como factor confundidor el consumo paralelo de otras drogas para mejorar el rendimiento físico, especialmente los andrógenos anabólicos. También se infiere que los posibles efectos adversos que se encuentren en consumidores de esta hormona son los descriptos en pacientes con acromegalia.

Entre los efectos adversos cardiovasculares descriptos en pacientes con exceso de hormona del crecimiento secundario a acromegalia son hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía y aumento del riesgo de muerte de causa cardiovascular (40).

Existe evidencia que el consumo de hormona del crecimiento recombinante, por parte de atletas, conlleva un incremento en el lactato y el glicerol plasmático así como de los ácidos grasos. Una hipótesis es que el aumento del ácido láctico plasmático en forma excesiva explique la caída en el rendimiento físico y, un riesgo más importante es que la exagerada acidosis secundaria a lipólisis como resultado del efecto aditivo del consumo de esta hormona y el ejercicio físico, lo cual puede desencadenar arritmias (41).

3.3.4. Agonistas beta 2 adrenérgicos

La estimulación que provocan los agonistas beta 2 adrenérgicos en los receptores cardíacos y periféricos conducen a una respuesta positiva tanto cronotrópica como inotrópica, resultando en un aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza alcanzada en la sístole cardíaca.

También se observa vasodilatación y redistribución de flujo a nivel de las arterias coronarias. Así como prolongación del QT probablemente asociado a trastornos electrolíticos como la hipokalemia.

Estos efectos podrían ser la explicación de la asociación de eventos tales como infarto agudo de miocardio, arritmias y muerte súbita en atletas, y el uso de estos fármacos, sin otros factores de riesgo cardiovascular (42).

Sin embargo las conclusiones descriptas provienen de reportes de casos y de un metaanálisis el cual es duramente criticado por Murray JJ, quien señala, entre otras falencias del estudio, la falta de inclusión de múltiples trabajos en los que no se encontró diferencia significativa en eventos cardiovasculares entre los grupos usuarios de agonistas beta adrenérgicos y los no usuarios. Así como también señala la falta de significancia estadística en los eventos cardiovasculares mayores. Por lo que no habría evidencia lo suficientemente contundente como para indicar que los agonistas beta 2 adrenérgicos representan un grupo de drogas capaces de representar un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (43).

3.3.5. Anfetaminas

Múltiples afectaciones cardiovasculares fueron descriptas en contexto de consumo tanto agudo como crónico de las anfetaminas. Gran parte de la evidencia proviene de reportes de casos de pacientes jóvenes que han sufrido distintos tipos de afectaciones cardiovasculares en un marco de riesgo cardiovascular bajo y consumo de estas drogas.

El mecanismo por el cual se da la miocardiopatía dilatada en contexto del consumo de anfetaminas no se ha aclarado, pero se podría asociar al aumento en la descarga adrenérgica que estas producen, llevando a taquicardio miocardiopatías o crisis hipertensivas recurrentes o a fallo de bomba izquierdo secundario a aumento del doble producto (44).

Entre los reportes de casos dignos de mención se encuentran el de una mujer de 45 años en quien se diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva en ausencia de enfermedad coronaria, valvular u otra causa demostrable de la cardiopatía, en contexto de consumo de altas dosis de anfetaminas durante un periodo prolongado. En este caso también se destaca que, ante la suspensión de la droga, el efecto resultó en un marcado deterioro del estado general, dato que sugiere una dependencia física a la droga mencionada (45).

Es conocido desde hace tiempo que en los atletas que practican ejercicio de alta intensidad se da una adaptación cardiovascular que consiste en baja frecuencia cardiaca en reposo, hipertrofia miocárdica y alto volumen minuto, estado conocido como “corazón de atleta”. La frecuencia cardiaca baja favorece la prolongación de la repolarización y altera su homogeneidad. Se encuentran disponibles pocos estudios experimentales en

animales que expliquen el efecto del ejercicio en el corazón hipertrofiado. Sin embargo, se especula que en esa situación se podría dar un down regulation de canales de potasio que responsables de la corriente rectificadora tardía de potasio (I_{Ks}) y en menor grado al down regulation de otras corrientes de potasio que actúan en la repolarización. Estas alteraciones darían como resultado un aumento en la duración de la repolarización, un periodo refractario efectivo más prolongado y una mayor variabilidad en los tiempos de repolarización entre células miocárdicas adyacentes. Experimentos en perros con baja frecuencia cardíaca secundaria a bloqueo AV crónico han reproducido este efecto. En complemento a lo anteriormente desarrollado, en el contexto de insuficiencia cardíaca, aumenta la expresión de canales I_f, responsables de la despolarización diastólica espontánea, incrementando la aparición de extrasístoles que pueden actuar como gatillos de las arritmias.

El mecanismo a través del cual las anfetaminas favorecen la aparición de arritmias fatales en atletas es el aumento del tono simpático sostenido que incrementa los niveles de AMPc (adenosin mono fosfato cíclico) en las células miocárdicas. El AMPc produce, por un lado, un aumento de canales I_f aumentando la frecuencia cardíaca y la aparición de extrasístoles, y por otro lado, estimula los canales responsables de las corrientes lentas de calcio (I_{Ca}) resultando en un incremento del calcio intracelular. Este aumento del calcio intracelular conduce a un aumento del inotropismo y de la frecuencia cardíaca. Estos mecanismos dan como resultado el gatillado de extrasístoles capaces de inducir arritmias letales en individuos con repolarización ventricular no homogénea (46).

Varios reportes de casos y estudios de cohortes sustentan la asociación entre anfetaminas e hipertensión pulmonar. Se destaca el caso de un hombre de 33 años con antecedente de diez años de consumo de anfetaminas, diagnóstico de hipertensión pulmonar y muerte por fallo de bomba derecho. También existe un estudio de cohorte en el cual se demostró que cerca de un 30% de los sujetos con hipertensión pulmonar idiopática evaluados estaban expuestos a anfetaminas con o sin cocaína (47).

3.3.6. Efedrina

La FDA ha recibido más de 1000 reportes de efectos adversos (incluyendo muerte) en personas que consumieron suplementos nutricionales que contenían efedrina. Estos

efectos adversos no siempre dependieron de la dosis consumida. A pesar de que la ocurrencia de eventos adversos era probable de resultar de mal uso de la droga en muchos casos, los mismos eventos adversos fueron observados en sujetos participantes de ensayos clínicos en los cuales las dosis eran controladas.

Como fue explicado previamente, la efedrina, por su efecto simpaticomimético puede aumentar la frecuencia, la contractilidad y el gasto cardiaco, además de incrementar la resistencia vascular periférica. Aunque estos efectos no resultan en eventos serios, en la mayoría de los usuarios de dicha droga las consecuencias pueden ser serias en aquellos sujetos en los que subyace hipertensión arterial y frecuencia cardiaca aumentada. Los efectos adversos cardiovasculares más serios incluyen hipertensión severa, arritmias, stroke, injuria miocárdica y hemorragia cerebral.

Cabe destacar que la toxicidad de este agente simpaticomimético puede ser exacerbada por el ejercicio físico y la consecuente deshidratación y aumento de la temperatura corporal.

Se han reportado casos fatales en contexto de intoxicación con efedrina. En estos casos, los efectos cardiovasculares y en el sistema nervioso central fueron los predominantes. La causa más frecuente de muerte fue el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebro vascular (48).

Entre otros reportes de casos, sobresale el de una mujer afroamericana de 39 años de edad, hipertensa que consumía suplementos con efedrina. Fue internada por presentar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca descompensada. En la evaluación médica se evidenció dilatación del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar moderada y presión capilar pulmonar de 34 mmHg. Se realizó una biopsia del ventrículo derecho y se diagnosticó miocarditis por hipersensibilidad y posterior al tratamiento presentó reversión de las alteraciones estructurales y cese de los síntomas (49).

3.4. Efectos adversos cardiovasculares indirectos

Es posible que las drogas para mejorar el rendimiento deportivo generen una adaptación cardiovascular superior a lo que sería posible sin su consumo. Existe cierta evidencia acerca de esta premisa en un estudio de Abergel y colaboradores, se estudió el tamaño

cardíaco y la función en 200 ciclistas del Tour de France. 140 de la carrera de 1995, 138 de la carrera de 1998 y 37 que participaron en ambas carreras. Se sospecha ampliamente que el uso de eritropoyetina aumentó durante ese periodo de tiempo asociado a un promedio de velocidad de la carrera (En 1995 Miguel Indurain ganó con un promedio de velocidad de 39.2 km/h y en 1999 Marco Pantani ganó con un promedio de velocidad de 40 km/h previo a la suspensión por uso de eritropoyetina). Es interesante que durante ese periodo, Abergel y col. observaron que el diámetro ventricular izquierdo se incrementó de 59.4 mm a 61.2 mm ($P=0.0003$) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se redujo de 63.6% a 59.1% ($P<0.0001$) a pesar de que ambos grupos eran comparables en edad, peso y superficie corporal. En resumen, en dos grandes cohortes independientes de ciclistas profesionales, el corazón fue significativamente más grande en 1999 que en 1995. Dado también que dicho periodo corresponde a un incremento dramático en el uso de eritropoyetina, por lo que es tentador especular con una relación causal en esta asociación observada. (50)

4. Discusión

Como se describe en el desarrollo la evidencia es variable y no presenta la misma fortaleza en los distintos tipos de drogas o métodos utilizados en el doping y sus resultados tanto en lograr una mejoría en el rendimiento físico como en los efectos adversos cardiovasculares observados.

Los andrógenos anabólicos podrían considerarse un estandarte de las prácticas utilizadas en el doping al ser una de las drogas más ampliamente consumidas por atletas en busca de mejorar su rendimiento físico y que, según lo hallado en la evidencia disponible, conduce a resultados físicos superiores a los logrados por quienes no los consumen (11). Al mismo tiempo, ha sido asociado con una amplia gama de efectos adversos cardiovasculares y se han desarrollado los mecanismos por los cuales su utilización ocasiona efectos deletéreos en la salud (24-34).

Otra droga que constituye factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, especialmente eventos trombóticos, es la eritropoyetina (36-39). Esta droga utilizada, tanto en forma terapéutica como droga de abuso por deportistas, ha aparecido más recientemente que los clásicos andrógenos anabólicos, y se ha asociado también con una mejoría en el rendimiento físico (13) y con el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Tanto los andrógenos anabólicos como la eritropoyetina utilizadas en el doping tienen en común que su acción fisiopatológica y la evidencia más sólida demuestran que, entre los eventos adversos asociados a su consumo, se destacan principalmente sus efectos pro trombóticos y sus graves consecuencias como las asociaciones halladas con accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio y tromboembolismo pulmonar.

En cuanto a los agonistas beta, es conocida y bien estudiada su utilización y sus buenos resultados como terapéutica en enfermedades como asma o enfermedad pulmonar

obstructiva crónica. Como fue comentando previamente existe su utilización en el campo del *doping* logrando resultados no concluyentes tanto en lo que respecta a una mejoría en el rendimiento físico (17,18) como en sus efectos adversos a nivel cardiovascular (42,43). Dado este contexto resultaría difícil desaconsejar su utilización en la terapéutica de la broncoconstricción, aun en atletas.

En el caso de las anfetaminas, los escasos resultados obtenidos en la búsqueda de una mejora en el rendimiento deportivo (20,21) contrastan con la gravedad de los efectos adversos cardiovasculares a los cuales se exponen quienes las consumen (44-47).

Su asociación con el desarrollo de miocardiopatía dilatada se basa en reportes de casos y debe mencionarse la reversibilidad observada ante la suspensión del consumo de esta sustancia (45). Pero más destacable aún es el papel que desempeña como generadora de gatillos desencadenantes de arritmias fatales en corazones hipertrofiados como el que presentan los atletas (46,47).

Si evaluamos la situación de la hormona del crecimiento y la autotransfusión podemos destacar que carecen de evidencia alguna como promotoras independientes de eventos cardiovasculares. Pero dado el contexto de sujetos que se someten a terapéuticas extremas para lograr forzar aún más su cuerpo y alcanzar un mejor desempeño físico, sería importante que se considere como un área de interés y se ponga énfasis en su investigación.

De gran importancia es el caso de la efedrina que si bien no ha demostrado beneficio concluyente en el rendimiento deportivo (23), si ha sido asociada con efectos adversos cardiovasculares. A pesar de que la evidencia se basa principalmente en reportes de casos, estos incluyen eventos de gran morbilidad como el accidente cerebro vascular y el infarto agudo de miocardio. Destacándose que no solo se asocia con el efecto directo simpaticomimético, sino también por el contexto clínico y metabólico que se genera durante el ejercicio físico (48,49).

Con respecto a los posibles efectos adversos indirectos, a nivel cardiovascular, que pueden asociarse al consumo de drogas para mejorar el rendimiento deportivo, sin una mayor transparencia con respecto a los medicamentos que toman los atletas, y no sólo a los que figuran en la lista de sustancias prohibidas, nunca podremos abordar hasta qué

punto el exceso en algunas personas puede ser atribuido a los efectos directos o indirectos que pueden producir dichas drogas (50) (ver figura 1).

Desde una mirada de la salud pública debe mencionarse que los atletas no profesionales o que entrenan en forma recreativa tienen menos restricciones en el uso de estas drogas, menos vigilancia de los efectos sobre la salud y fácil acceso a una industria sin escrúpulos que se beneficia de la desinformación. Por lo que deberían existir campañas para combatir esta industria y educar a los médicos acerca del potencial peligro que corren los atletas. Algunos rasgos físicos y los resultados del estudio de pacientes pueden aumentar la sospecha de que el paciente que evaluamos puede estar consumiendo drogas para mejorar el rendimiento deportivo. Muchos médicos pueden limitar su sospecha a dicho consumo al estereotipo con aumento excesivo de la masa muscular, pero se sorprendería al saber que los atletas de resistencia también pueden buscar ventajas de los agentes mencionados (50).

5. Conclusiones

El *doping* en el deporte se asocia con graves complicaciones de salud, entre las cuales se destacan por su morbilidad, las implicadas con el sistema cardiovascular.

Las sustancias más utilizadas por los atletas y/o más destacadas por su asociación con efectos adversos cardiovasculares son los andrógenos anabólicos, la eritropoyetina, agonistas beta 2, la efedrina, las anfetaminas, la hormona del crecimiento y las autotransfusiones que fueron las desarrolladas a lo largo de esta monografía.

La mayor parte de la evidencia de los efectos adversos cardiovasculares asociados al consumo de estas sustancias proviene de estudios experimentales en animales y reportes de casos, por lo que estudios más profundos se requieren para lograr un aumento en la rigurosidad de los controles como también mejorar la promoción del no uso de estas prácticas, no solo en los atletas profesionales, sino en sujetos que entrenan en forma recreativa y también buscan alcanzar metas superiores a las logradas con el entrenamiento convencional.

Sin embargo se han descripto eventos de menor y mayor gravedad que incluyen arritmias fatales y no fatales, infarto agudo de miocardio, miocardiopatías y eventos tromboembólicos, entre otros, en sujetos considerados de bajo riesgo por no presentar los clásicos factores de riesgo cardiovasculares presentes en los scores de riesgo. Dados estos hallazgos se podría considerar al *doping* como un factor de riesgo independiente en la patología cardiovascular, y un área sobre la cual el desarrollo de la investigación podría lograr una mejor concientización en la población general como en los organismos reguladores y así disminuir las consecuencias graves que esto produce en una población generalmente joven.

Referencias bibliográficas

1. UK Sport Business Plan. Department for Culture Media and Sport. <http://www.uksport.gov.uk/resources/business-plan>. Accessed 16 July 2016.
2. Lin Y, Gajewski A, Poznańska A. Examining mortality risk and rate of ageing among Polish Olympic athletes: a survival follow-up from 1924 to 2012. *BMJ Open*. 2016;6:e010965.
3. Clarke PM, Walter SJ, Hayen A, Mallon WJ, Heijmans J, Studdert DM. Survival of the fittest: retrospective cohort study of the longevity of Olympic medallists in the modern era. *BMJ*. 2012;345:e8308.
4. Kohl HW 3rd, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, y col. Lancet Physical Activity Series Working Group. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet*. 2012;380:294–305.
5. Bauman A, Bellew B, Craig CL. Did the 2000 Sydney Olympics increase physical activity among adult Australians? *Br J Sports Med*. 2015;49:243–247.
6. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). <http://www.unesco.org/new/es/social-and-human-ciencias/themes/anti-doping/youth-space/what-is-doping/>. Acceso Julio/2017.
7. Lavery DN, McEwan IJ. "Structure and function of steroid receptor AF1 transactivation domains: induction of active conformations". *Biochem. J*. 2005;391 (Pt 3): 449–64.
8. Cheskis BJ. "Regulation of cell signalling cascades by steroid hormones". *J. Cell. Biochem*. 2004;93 (1): 20–7.
9. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. "Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men—a clinical research center study". *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996;81 (10): 3469–75.

10. Singh R, Anaza SN, Taylor VL, Gonzalez-Sadava NI, Bhasin S. "Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway". *Endocrinology*. 2003;144 (11):5081–8.
11. Giorgi A, Weatherby RP, Murphy PW. Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: a double blind study. *J Sci Med Sport*. 1999;2:341– 355.
12. Malgor L A, Valsecia M E. Farmacología de la hematopoyesis. *Farmacología clínica de la hormona eritropoyetina*. 2016;1:1-25
13. Heuberger J, Cohen Tervaert J, Schepers F M, Vliegenthart A, Rotmans J, Daniels J, y Col. Erythropoietin doping in cycling: lack of evidence for efficacy and a negative risk–benefit. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jun; 75(6): 1406–1421.
14. Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):130-7
15. Ioulietta Erotokritou-Mulligan, Richard IG Holt, Peter H Sönksen. Growth hormone doping: a review. *Open Access Journal of Sports Medicine* 2011;2 99–111.
16. Udo Meinhardt, Anne E. Nelson, Jennifer L. Hansen, Vita Birzniece, David Clifford, Kin-Chuen Leung, y col. The Effects of Growth Hormone on Body Composition and Physical Performance in Recreational Athletes. *Ann Intern Med*. 2010;152:568-577.
17. Fragkaki AG, Georgakopoulos C, Sterk S, Nielen MW. *Clin Chim Acta*. 2013;425:242-58. Epub 2013 Aug 14. Review.
18. L.C.C. Navegantes, C.R. Machado, N.M.Z. Resano, R.H. Migliorini & I.C. Kettelhut β 2-Agonists and cAMP inhibit protein degradation in isolated chick (*Gallus domesticus*) skeletal muscle, *British Poultry Science*. 2003;44:1, 149-154.
19. Malm CB, Khoo NS, Granlund I, Lindstedt E, Hult A Autologous Doping with Cryopreserved Red Blood Cells – Effects on Physical Performance and Detection by Multivariate Statistics. *PLoS ONE*. 2016;11(6): e0156157.
20. P. Robledo. *Trastornos adictivos*. Elsevier. 2008;10:166-74.
21. Peter V. Karpovich. Effect of anphetamine sulfate on Athletic performance. *JAMA*. 1959; Vol 170 No 5: 558-561.
22. J R Docherty. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br J Pharmacol*. 2008; 154(3): 606–62
23. Michael E. Powers. Ephedra and Its Application to Sport Performance: Another Concern for the Athletic Trainer?. *J Athl Train*. 2001; 36(4): 420–424

24. Petersson A, Sane M, Strand L, Thoren E. Morbidity and mortality in patients testing positively for the presence of anabolic androgenic steroids in connection with receiving medical care. A controlled retrospective cohort study. *Drug Alcohol Depen* 2006;81:215–220.
25. Zaugg M, Jamali NZ, Lucchinetti E, Xu W, Alam M, Shafiq SA, Siddiqui MA. Anabolic- androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. *J Cell Physiol* 2001;187:90–95.
26. Baldo-Enzi G, Giada F, Zuliani G, Baroni L, Vitale E, Enzi G, y col. Lipid and apoprotein modifications in body builders during and after self-administration of anabolic steroids. *Metabolism* 1990;39:203–208.
27. Lenders JW, Demacker PN, Vos JA, Jansen PL, Hoitsma AJ, Van't Laar A, Thien T. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur bodybuilders. *Int J Sports Med* 1988;9:19–23.
28. Marsh JD¹, Lehmann MH, Ritchie RH, Gwathmey JK, Green GE, Schiebinger RJ. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 1998;98:256–261.
29. Chung T, Kelleher S, Liu PY, Conway AJ, Kritharides L, Handelsman DJ. Effects of testosterone and nandrolone on cardiac function: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol* 2007;66:235–245.
30. De Piccoli B, Giada F, Benettin A, Sartori F, Piccolo E. Anabolic steroid use in body builders: an echocardiographic study of left ventricle morphology and function. *Int J Sports Med* 1991;12:408–412.
31. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:1–15.
32. Ferencik G. Anabolic/androgenic steroid abuse and thrombosis: is there a connection? *Med Hypotheses* 1991;35:27–31.
33. Kennedy M, Corrigan AB, Pilbeam ST. Myocardial infarction and cerebral haemorrhage in a young body builder taking anabolic steroids. *Aust N Z J Med* 1993;23:713.
34. Hausmann R, Hammer S, Betz P. Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death—a case report and review of the literature. *Int J Legal Med* 1998;111:261–264.
35. Wang X.Q., Vaziri N.D.. Erythropoietin depresses nitric oxide synthase expression by human endothelial cells. *Hypertension*. 1999;33:894-899.

36. Kyle J Smith, Anthony J Beyer, William C Little, David C Cane. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovascular Research*. 2003;59:538–548
37. Tobu M, Iqbal O, Fareed D, Chatha M, Hoppensteadt D, Bansal V, Fareed J. Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:225-32.
38. Lage JM, Panizo C, Masdeu J, Rocha E. Cyclist's doping associated with cerebral sinus thrombosis. *Neurology* 2002; 58: 665.
39. Heuberger JA, Cohen Tervaert JM, Schepers FM, Vliegenthart AD, Rotmans JJ, Daniels JM y col. Erythropoietin doping in cycling: lack of evidence for efficacy and a negative risk–benefit. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jun;75(6):1406-21.
40. Pope HG Jr, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse Health Consequences of Performance Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2014 Jun;35(3):341-75.
41. Buzzini SR. Abuse of growth hormone among young athletes. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54:823–843.
42. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2309-21
43. Murray JJ. Cardiovascular risks associated with beta agonist therapy. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2283-5.
44. Figueredo VM. Chemical Cardiomyopathies: The Negative Effects of Medications and Nonprescribed Drugs on the Heart. *The American Journal of Medicine*. 2011;124:480-488
45. Smith HJ, Roche AH, Jausch MF, Herdson PB. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. *Am Heart J*. 1976 Jun;91(6):792-7.
46. Varró A, Baczkó I. Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. *Pflugers Arch*. 2010 Jun;460(1):31-40
47. de Jesus Perez V, Kudelko K, Snook S, Zamanian RT. Drugs and toxins-associated pulmonary arterial hypertension: lessons learned and challenges ahead. *Int J Clin Pract Suppl*. 2011 Jan;(169):8-10
48. Zaacks SM¹, Klein L, Tan CD, Rodriguez ER, Leikin JB. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(4):485-9.

49. Abergel E, Chatelet C, Padoy SA, Sarran A, Lemerle A, Ducardonnet A, Menard J. Serial left ventricular adaptations in worldclass professional cyclists: implications for disease screening and follow-up. J Am Coll Cardiol
50. La Gerche A, Brosnan M J. Cardiovascular Effects of Performance-Enhancing Drugs. Circulation. 2017;135:89-99.

Tablas y figuras

1. Sustancias y métodos prohibidos en todo momento	
<u>A. Sustancias prohibidas</u>	
S0. Sustancias no aprobadas	
S1. Agentes anabólicos	
- Andrógenos anabólicos	
* Exógenos (sustancias no producidas por el cuerpo humano)	
* Endógenos (sustancias producidas por el cuerpo humano)	
- Otros agentes anabólicos	
S2. Hormonas peptídicas, factores de crecimiento y sustancias relacionadas	
S3. Agonistas Beta 2	
S4. Moduladores hormonales y metabólicos	
S5. Diuréticos y agentes enmascaradores	
<u>B. Métodos prohibidos</u>	
M1. Manipulación sanguínea y de componentes de la sangre	
M2. Manipulación física y química	
M3. Doping genético	
2. Sustancias y métodos prohibidos durante la competencia	
S6. Estimulantes	
S7. Narcóticos	
S8. Canabioides	
S9. Glucocorticoides	
3. Sustancias prohibidas en deportes puntuales	
P1. Alcohol	
P2. Beta bloqueantes	

Tabla modificada de:

https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016-09-29_-_wada_prohibited_list_2017_eng_final.pdf

Tabla 2. Drogas y métodos utilizados en el doping, su efecto en el rendimiento deportivo y efectos adversos cardiovasculares asociados.

<u>Drogas o métodos</u>	<u>Efectos en el rendimiento físico</u>	<u>Efectos adversos cardiovasculares asociados</u>
Andrógenos anabólicos	Aumento de la fuerza Aumento del perímetro del brazo y muslo	↑LDL y ↓HDL Hipertensión arterial Hipertrofia ventricular izquierda Arritmias y muerte súbita Síndrome coronario agudo
Eritropoyetina	Mejora el consumo máximo de oxígeno Aumenta el umbral del lactato Mejora el rendimiento de la economía	Hipertensión arterial Infarto agudo de miocardio <i>Stroke</i> Eventos tromboembólicos
Hormona del crecimiento	Reduce la grasa corporal Aumenta la masa magra	Hipertensión arterial Insuficiencia cardíaca Miocardiopatía Aumento de muerte cardiovascular Arritmias (*1)
Agonistas beta 2 adrenérgicos	Reduce y redistribuye la grasa corporal Hipertrofia de músculo esquelético	Arritmias Muerte súbita Infarto agudo de miocardio (*2)
Autotransfusión	Mejora el consumo máximo de oxígeno	No hay descriptos en atletas

Anfetaminas	Aumenta la agresividad	Miocardiopatía dilatada Crisis hipertensivas Taquicardia miopáticas Arritmias Hipertensión pulmonar
Efedrina	Mejora el consumo máximo de oxígeno que se traduce en mejoría en el rendimiento solo en asociación con cafeína	Hipertensión arterial Arritmias <i>Stroke</i> Infarto agudo de miocardio Miocarditis por hipersensibilidad
*1 Efectos adversos presentes en consumidores de varias drogas. *2 Resultados de estudios criticados por cuestionable elaboración.		

Tabla elaborada a partir de información detallada en el desarrollo de la monografía.

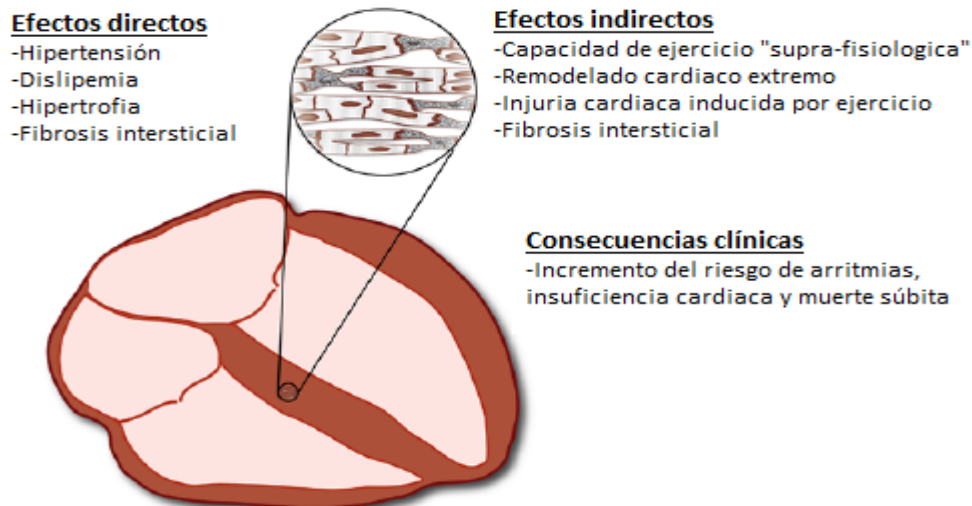


Figura 1. Principales características que se producen en el remodelado adverso del corazón del atleta como consecuencia directa e indirecta del efecto del doping,

La Gerche A, Brosnan M J. Cardiovascular Effects of Performance-Enhancing Drugs. Circulation. 2017;135:89-99

