

¡INCLUYE VÍDEOS EXPLICACIÓN!

× CARLOS MEJÍAS

EL MÁS FUERTE DEL CEMENTERIO



X
X
X
X

ebook



**EL MÁS FUERTE
DEL CEMENTERIO**

Escrito por:
CARLOS MEJÍAS
— x —

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	4
TIPOS DE AAS	6
ADMINISTRACIÓN DE AAS	9
EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AAS	11
EFFECTOS CARDIOVASCULARES:	12
– DISLIPIDEMIA	12
– SOLUCIÓN A LA DISLIPIDEMIA	15
– ARRITMIAS	17
– SOLUCIÓN A LA ARRITMIAS	20
– REMODELACIÓN ANATÓMICA	20
– SOLUCIÓN A LA REMODELACIÓN CARDIACA	21
– HIPERTENSIÓN	22
– SOLUCIÓN A LA HIPERTENSIÓN	23
– TROMBOSIS Y ERITROCITOSIS	24
– SOLUCIÓN A LA ERITROCITOSIS Y ESTADO DE HIPERCOAGULACIÓN	27
EFFECTOS EN EL SISTEMA REPRODUCTOR Y HORMONAL	28
– SOLUCIÓN PARA EL SISTEMA REPRODUCTOR Y HORMONAL	30
EFFECTOS EN EL SISTEMA HEPATOBILIAR	32
– SOLUCIÓN PARA LOS PROBLEMAS HEPATOBILIARES	34
EFFECTOS DERMATOLÓGICOS	36
– SOLUCIÓN A LOS PROBLEMAS DERMATOLÓGICOS	37
EFFECTOS RENALES	39
– SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS RENALES	41
PROTOCOLOS PRÁCTICOS	42
REFERENCIAS	43

INTRODUCCIÓN

Los esteroides androgénicos anabólicos (AAS) son andrógenos sintéticos derivados de la testosterona que son utilizados tanto por atletas profesionales de élite como por atletas aficionados que participan en deportes recreativos, y también por no atletas (para la mejora de la imagen corporal) debido a su efecto hipertrófico en los músculos y su posible mejora en el rendimiento deportivo.

Sin embargo, su uso está asociado con una serie de efectos adversos, algunos potencialmente fatales.

De hecho, en una encuesta realizada en 2006, casi el 100% de los usuarios de AAS informaron de efectos secundarios que incluían, **pero no se limitaban a** (7):

- ✗ Acné
- ✗ Dolor en el lugar de la inyección
- ✗ Atrofia testicular
- ✗ Estrías
- ✗ Insomnio
- ✗ Retención de líquidos
- ✗ Disfunción sexual
- ✗ Alteraciones del estado de ánimo
- ✗ Ginecomastia

Además, ha habido informes de efectos secundarios cardiovasculares graves relacionados con el uso de AAS, incluidos informes de muerte cardíaca súbita en culturistas aparentemente sanos.

Las adaptaciones fisiológicas a corto plazo al ejercicio (aumento de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, y una mejor ventilación pulmonar) y las adaptaciones a largo plazo (cambios estructurales en los músculos esqueléticos y los tendones, y la remodelación cardiovascular) mejoran la capacidad del cuerpo para hacer ejercicio a través de la facilitación del suministro de oxígeno y utilización eficiente de los músculos.

Estas adaptaciones mejoran el estado físico y permiten que una persona alcance un mayor nivel de rendimiento en el ejercicio y el dopaje aumenta potencialmente estas adaptaciones al estimular la hematopoyesis, así como promover la síntesis de proteínas musculares, lo que a su vez resulta en un aumento de masa muscular y fuerza.

► **HEMATOPOYESIS:** Este término hace referencia a la creación de nuevas células sanguíneas, al contrario que eritropoyesis, que hace referencia a la creación de nuevos glóbulos rojos, esta hace referencia a todo tipo de células en general.

xxx

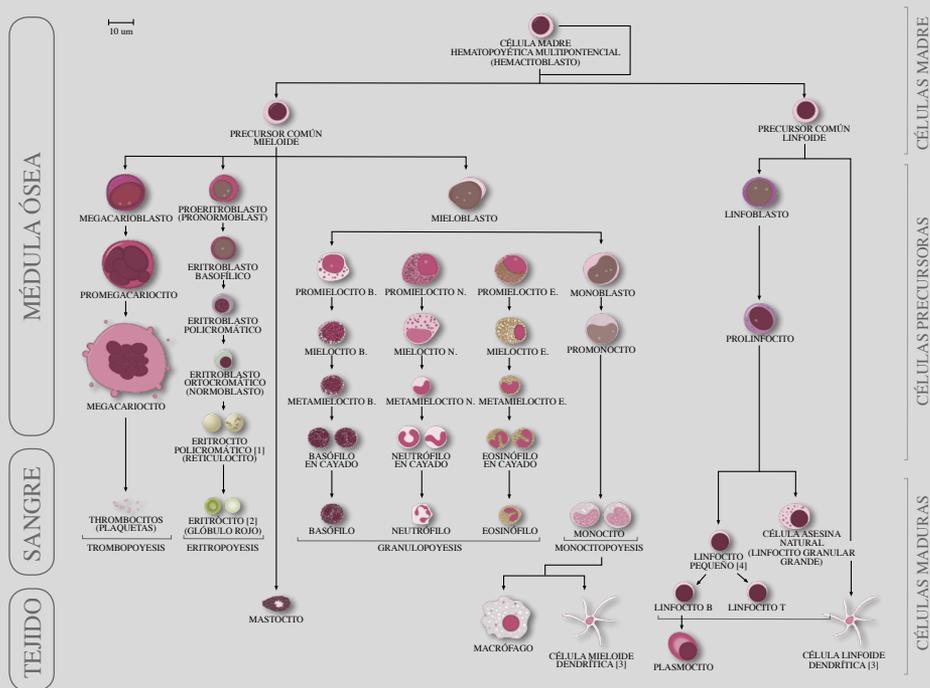


Imagen 1: Proceso de Hematopoyesis.

Haz click aquí para [ver la videoexplicación de la imagen](#)

Como ocurre con la mayoría de otras patologías, hay datos que sugieren que las variaciones genéticas tienen un fuerte impacto en el metabolismo de los andrógenos, haciendo referencia a la posibilidad de predisponer a determinadas personas a desarrollar eventos adversos relacionados con el uso de este tipo de fármacos.

III En este eBook, revisaremos los efectos adversos de los AAS en los sistemas fisiológicos en humanos que pienso te son de más relevancia, así como información básica sobre ellos que estoy seguro que te resultará útil.

EMPECEMOS ▼

◀ CAPÍTULO 2 ▶

TIPOS DE AAS

Los AAS representan un gran grupo de derivados sintéticos de la testosterona y se pueden dividir ampliamente en dos categorías:

❖ **Andrógenos aromatizables**

❖ **No aromatizables.**

Los AAS aromatizables como la nandrolona son derivados directos de la testosterona y un sustrato para la aromatasa, que elimina el grupo metilo de la posición 19 del anillo de andrógenos.

Los AAS no aromatizables tales como el winstrol (Estanozolol) o la trembolona se modifican de modo que la aromatasa no reconozca el **carbono 19** como sustrato y, por lo tanto, no se aromatizan a estrógenos.

Las hormonas esteroideas están formadas por **19 átomos de carbono unidos**, separados en 4 anillos diferentes (A, B, C, D) y están sintetizadas a partir de colesterol:

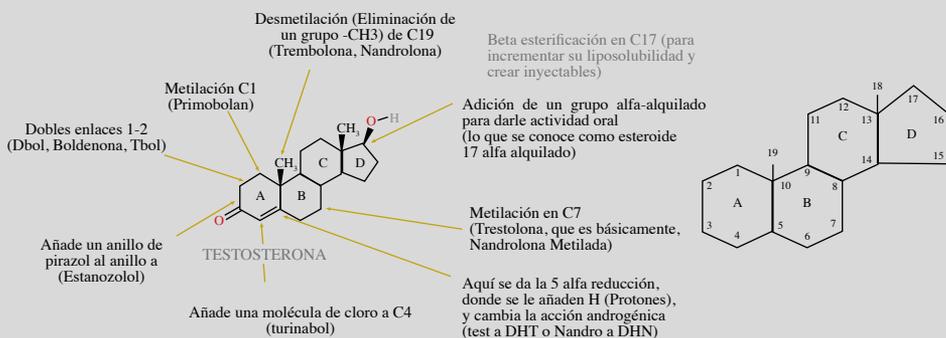


Imagen 2: Estructura de las hormonas esteroideas y algunas de las modificaciones que se le pueden hacer a la testosterona para convertirla en otros esteroides.

Haz click aquí para [ver la videoexplicación de la imagen](#)

La aromatasa oxida el carbono 19 en la imagen, cambiando la estructura del anillo A y, por lo tanto, convirtiéndolo en estradiol:

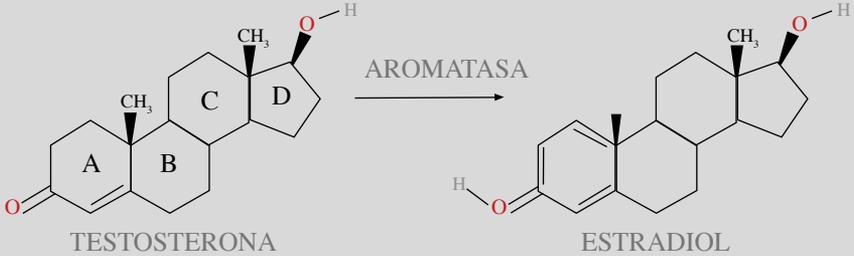


Imagen 3: Cambios en la estructura química de la testosterona tras su aromatización.

En el mundo del Culturismo y Fitness, los usuarios de este tipo de sustancias generalmente prefieren emplear AAS no aromatizables para minimizar los efectos secundarios estrogénicos como la ginecomastia. Muchos AAS son 5- α reducidos a dihidrotestosterona, un potente metabolito de la testosterona, por la enzima 5- α reductasa.

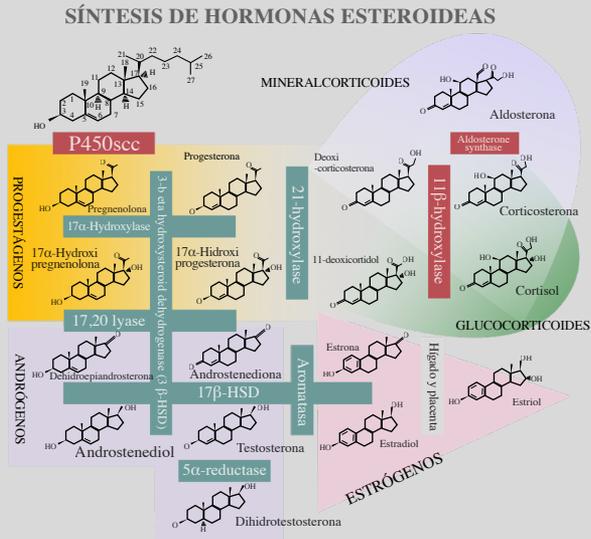


Imagen 4: Síntesis de hormonas esteroideas.

▶

Haz click aquí para [ver la videoexplicación](#) de la imagen

Ciertos efectos secundarios del uso de AAS, como la alopecia androgénica (AGA), se han atribuido a la acción de la dihidrotestosterona (DHT). Del mismo modo, los AAS que se toman por vía oral se alquilan con grupos 17- α para mejorar la biodisponibilidad, siendo su principal efecto adverso la hepatotoxicidad.

Los efectos deseables del uso de este tipo de sustancias incluyen un aumento en la masa muscular, la fuerza y la eritropoyesis, lo que les permite entrenar más, y potencialmente recuperarse más rápido de una lesión.

A diferencia de **los efectos “anabólicos” que son deseables**, los efectos “androgénicos” (“masculinizantes”) como la calvicie de patrón masculino, la piel grasa y el acné no son deseables para los usuarios de AAS. En la siguiente tabla tienes un resumen muy básico del metabolismo de varios AAS.

AAS	AROMATIZACIÓN	5 α -REDUCCIÓN	17 α -ALQUILACIÓN
Metandienona	*	*	*
Testosterona	*	*	
Nandrolona	*	*	
Boldenona	*	*	
Dihidrotestosterona			
Mesterolona			
Metenolona			
Trembolona			
17 α -Metiltestosterona		*	*
Fluoximesterona			*
Turinabol			*
Formebolona			*
Oxandrolona			*
Oximetolona			*
Estanozolol			*
Clostebol			
Drostanolona			

Tabla 1. Resumen del metabolismo básico de varios AAS.

◀ CAPÍTULO 3 ▶

ADMINISTRACIÓN DE AAS

Los AAS pueden administrarse por vía oral o parenteral (inyección). La mayoría de los atletas usan AAS aplicados de forma intramuscular en dosis suprafisiológicas equivalentes a al menos 1000 mg de testosterona por semana (10 veces la dosis de reemplazo).

Muchos atletas administran AAS en 2-3 ciclos por año, con cada ciclo generalmente durando 6-18 semanas, y los períodos de recuperación entre los ciclos están destinados a permitir la recuperación del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG), en los cuales se suelen emplear combinaciones de diversos fármacos antiestrogénicos como Tamoxifeno o Clomifeno con el objetivo de acelerar el proceso de recuperación hormonal; dichos periodos reciben el nombre de terapia post-ciclo (PCT).

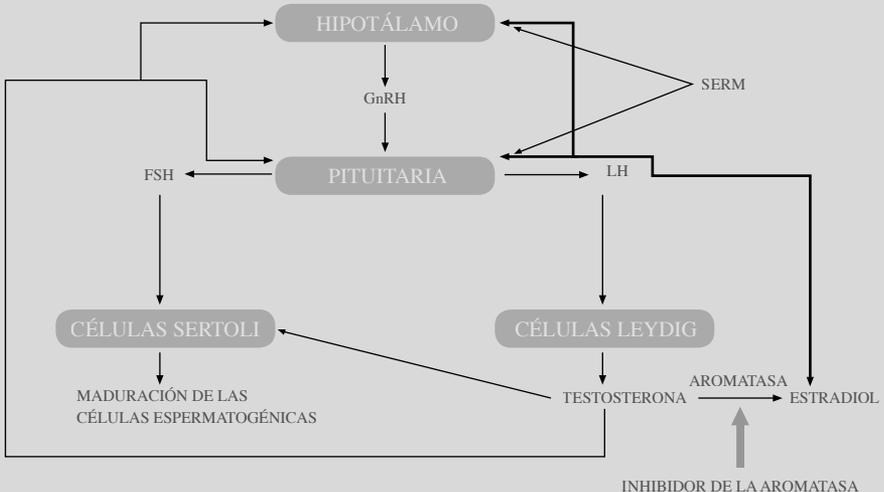


Imagen 5: Regulación del eje hormonal y efectos de los fármacos típicos del post-ciclo en este.

Haz click aquí para [ver la videoexplicación de la imagen](#)

El hipotálamo, que es una glándula que está en el coco, libera GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropinas), esta en la pituitaria (otra glándula que está debajo del hipotálamo), estimula la secreción de gonadotropinas como su nombre indica, que son LH (encarga de estimular la producción de testosterona) y FSH (encargada de la producción y maduración de los espermatozoides). Los estrógenos son un potente inhibidor de la secreción de GnRH y LH+FSH, por lo que si reducimos los niveles de estrógenos (IAs o Inhibidores de la aromatasa) o bloqueamos sus receptores (SERMs), conseguiremos una mayor liberación de estas hormonas y, por lo tanto, incrementaremos la síntesis de testosterona.

Cabe destacar que dichos PCT están cada vez más en desuso entre los atletas de más alto nivel, los cuales emplean una práctica conocida como “Blast and Cruise”, en la cual dichos PCT son sustituidos por periodos donde se emplean dosis bajas de testosterona, aunque más altas que en una terapia de reemplazo de testosterona; generalmente, de entre 200 a 400mg por semana, al contrario que los 100-200mg de testosterona a la semana que se emplean en las terapias médicas.

▲ **COMO NORMA GENERAL**, en un ciclo típico, se usan 2-3 AAS diferentes en combinación (por ejemplo, Enantato de testosterona con Decanoato de nandrolona, ambos aplicados de manera intramuscular). Además, los AAS a menudo se toman en combinación con un inhibidor de la aromatasa (IA) o un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) para minimizar los efectos adversos estrogénicos de los AAS aromatizables como la ginecomastia.

◀ CAPÍTULO 4 ▶

EFECTOS ADVERSOS DE LOS AAS

El (ab)uso de AAS se ha asociado con una variedad de efectos adversos que afectan a muchos sistemas de órganos y a continuación, se datan los de mayor relevancia para el usuario promedio, así como pautas que podemos hacer para disminuir su incidencia, pero jamás, y esto es muy importante, disminuirlos a cero.

- × Cabe destacar que lo que se describirá a continuación serán descripciones muy breves, pero prácticas, tanto de los problemas como de las soluciones de los problemas cardiovasculares, reproductivos, hepáticos y renales.
-

◀ CAPÍTULO 5 ▶

EFECTOS CARDIOVASCULARES

Como no existen ensayos prospectivos aleatorizados que evalúen los efectos cardiovasculares adversos a largo plazo del uso de AAS, la información sobre el daño cardiovascular relacionado con AAS se limita a informes de casos (personas individuales) y series de casos (series de reportes de personas individuales).

Los receptores de andrógenos están presentes en el miocardio (músculo cardíaco) y en las arterias principales.

Aunque algunos estudios han demostrado que la administración de dosis fisiológicas de testosterona podría tener algunos efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular (mejora de la función endotelial, vasodilatación coronaria, reducción del tono del músculo liso vascular), el uso de dosis suprafisiológicas típicamente empleadas por atletas (tanto profesionales como recreativos) se ha asociado con una serie de efectos adversos que incluyen dislipidemia, arritmias, remodelación cardiovascular, hipertensión y trombosis.

DISLIPIDEMIA

El uso de AAS se ha asociado con dislipidemia, alteración de los marcadores inflamatorios y disfunción endotelial, cada una de las cuales puede afectar la función vascular.

► **DISLIPIDEMIA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL:** Dislipidemia o hipercolesterolemia es el incremento en los niveles de colesterol en sangre, particularmente de las fracciones perjudiciales para la salud. xxx

Disfunción endotelial hace referencia al endotelio, que es un tejido que recubre la zona interna de los vasos sanguíneos el cual ejerce una gran cantidad de funciones, por ejemplo, facilita la difusión de nutrientes y desechos, secreta óxido nítrico, ayudando a mantener la tensión arterial en valores normales y produce sustancias antiagregantes plaquetarias además de tener una acción fibrinolítica (entre otros), reduciendo la posibilidad de sufrir tromboembolismos.

Se han observado en numerosos ensayos elevaciones en las lipoproteínas de baja densidad (LDL o “colesterol malo”), reducción en las lipoproteínas de alta densidad (HDL o “colesterol bueno”) y un aumento en las concentraciones de triglicéridos con el uso de estas sustancias; De hecho, estas anomalías en los lípidos sanguíneos pueden hacerse evidentes a los pocos días del uso de AAS.

Esto es debido a que estas hormonas **estimulan la lipasa hepática**, que cataboliza el HDL (es decir, que lo destruye), reduciendo su concentración mientras aumentan la concentración sérica de LDL como producto final del catabolismo de VLDL además de incrementar la actividad de la HMG-CoA reductasa, enzima que controla la velocidad de la vía del mevalonato, la vía metabólica que produce colesterol.

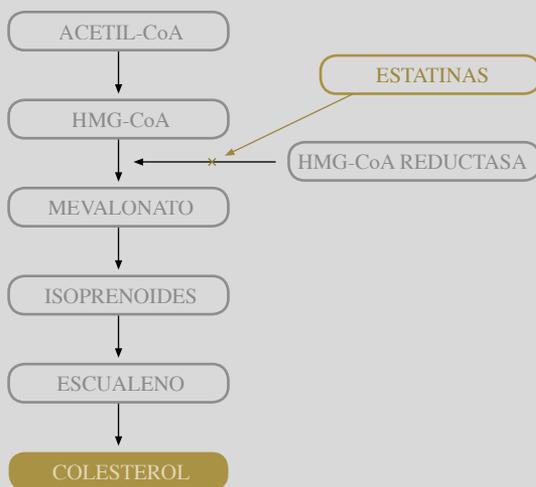


Imagen 6: Síntesis de colesterol y ruta de actuación de las estatinas.

Se cree que la aterosclerosis acelerada por estas anomalías de las lipoproteínas precipita la isquemia cardíaca en los atletas durante el ejercicio. Por ejemplo, en 1988, un levantador de pesas de 22 años que estaba usando AAS y no tenía antecedentes personales o familiares de enfermedad cardíaca presentó un infarto agudo de miocardio y se descubrió que tenía una dislipidemia impresionante (colesterol total 596mg/dL, LDL 513mg/dL, HDL 14mg/dL) (30).

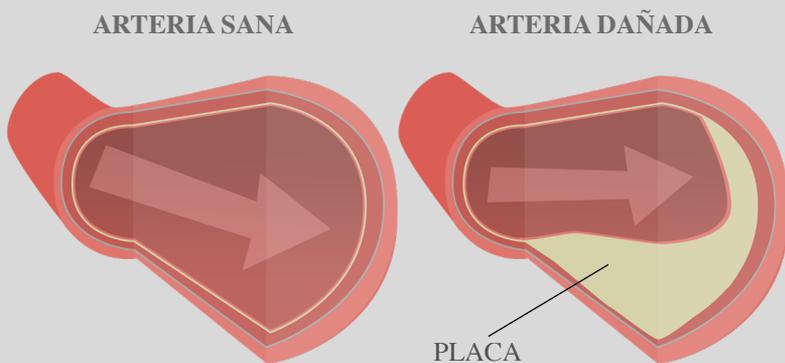


Imagen 7: Ejemplo de la aterosclerosis.

xxx

Veinticuatro días después de la interrupción del AAS, su colesterol total y LDL disminuyó a 283mg/dL y 220mg/dL, respectivamente, y sus niveles de HDL aumentado a 35mg/dL. Aunque las anomalías de las lipoproteínas de este atleta mejoraron en pocas semanas, algunos informes sugieren que pueden llegar a necesitarse hasta 5 meses después de la interrupción del AAS para que el perfil lipídico se normalice por completo (27).

SOLUCIÓN A LA DISLIPIDEMIA

Conociendo los mecanismos se pueden plantear varias soluciones prácticas, siendo las más importante de todas el evitar el uso de AAS con un grupo 17- α alquilado, es decir, los orales.

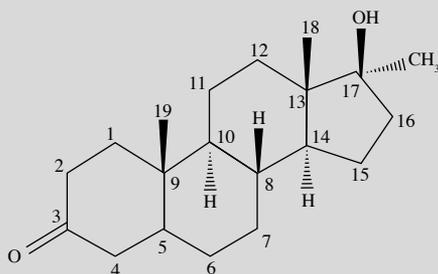


Imagen 8: Esteroide 17- α alquilado, el CH₃ con las líneas en el carbono C17 es la alfa alquilación.

La α -alquilación en el carbono 17 permite que el compuesto tenga biodisponibilidad oral debido a que retrasa su oxidación.

Esto es debido a que el efecto de estos sobre los lípidos sanguíneos es mucho más potente que en el resto de AAS, llegando hasta tal punto de que es prácticamente imposible amortiguar su efecto negativo sobre este marcador, ya que el impacto sobre las lipoproteínas sanguíneas más de 8 veces mayor en comparación con aquellos que no poseen dicha característica.

Teniendo además en cuenta que parte de la afección se debe a un incremento en la actividad de la HMG-CoA reductasa, la opción más inteligente y efectiva es el emplear pequeñas dosis de estatinas, que son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en conjunción con el ciclo de AAS.

% Reducción del LDL	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Ezetimiba+ Simvastatina
<24%	5 mg	-	-	20 mg	10 mg	10 mg	
25-32%	10 mg	-	-	40 mg	20 mg	20 mg	
31-39%	20 mg	10 mg	-	80 mg	40 mg	40 mg	
37-45%	40 mg	20 mg	5 mg	-	80 mg	80 mg	10/10
48-52%	80 mg	40 mg	10 mg	-	-	-	10/20
55-60%	-	80 mg	20 mg	-	-	-	10/40
60-63%	-	-	40 mg	-	-	-	10/80

Imagen 9: Efectos de las diferentes estatinas sobre el colesterol LDL. El uso de cualquier tipo de estatina debe de ir acompañado del uso de Coenzima Q10.

▲ **CABE DESTACAR** que estas carecen de efecto sobre los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), por lo que en los casos de que las diferentes relaciones de colesterol se vean muy afectados debido a un desbalance entre los niveles de HDL y el resto de lípidos, sería conveniente el uso de ácido nicotínico; La niacina a través de la interacción con una clase de receptores (GPR109A) disminuye la movilización de AG, la síntesis hepática de triglicéridos, la apoB100, la lp(a) y disminuye significativamente la degradación de HDL-C.

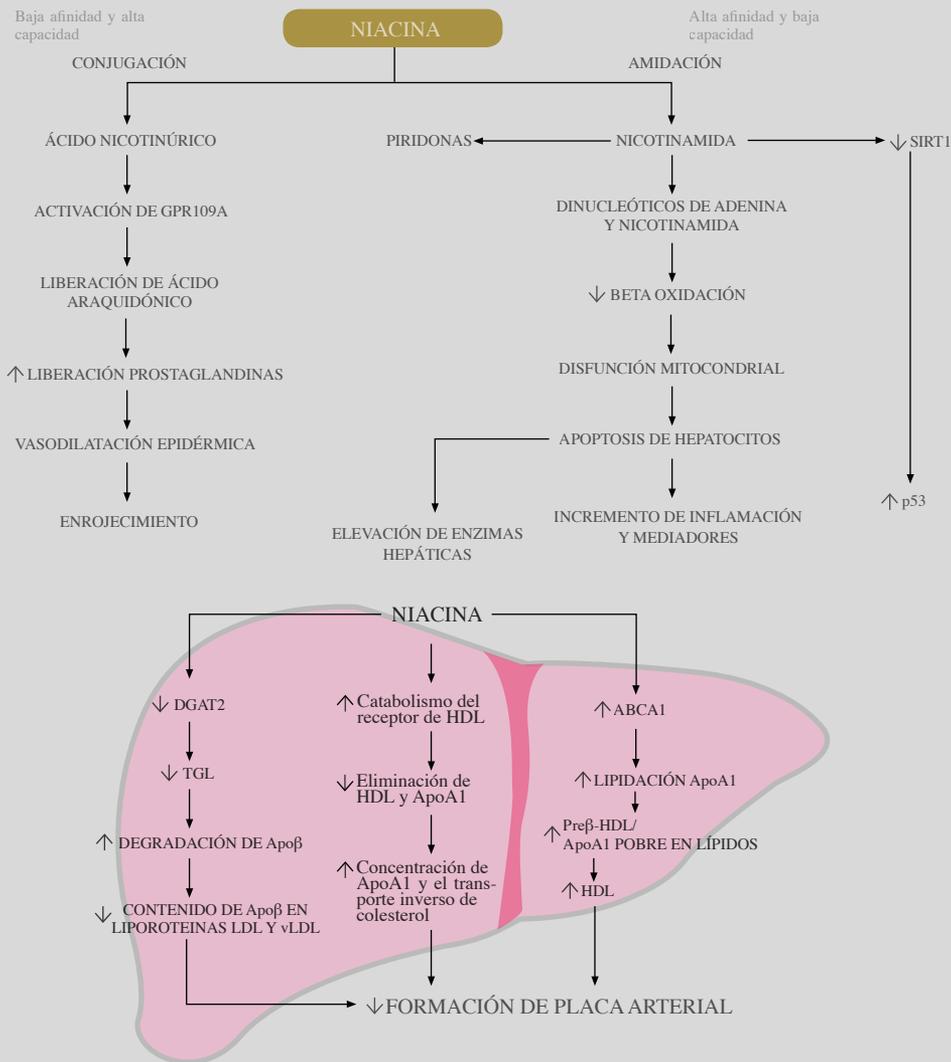


Imagen 10: Efectos de la niacina sobre el colesterol.

Haz click aquí para [ver la videoexplicación de la imagen](#)

La activación del receptor GPR109A, también conocido como receptor de niacina tipo 1 o NIACR1, es el que nos interesa, cuando lo activamos, ya que tiene efectos anti-aterogénicos, es decir, que inhibe la formación de placa arterial mediante la inducción de numerosos mecanismos, como puede ser mejor de la función endotelial, incremento del HDL, reducción de los niveles de Apo B (principal proteína constituyente del “colesterol malo”, por lo que a mayor sean los niveles de estas, mayor cantidad de colesterol podrán transportar para su distribución por el cuerpo) y aumento de los niveles de Apo A1 (principal proteína constituyente del “colesterol bueno”, por lo que a mayor cantidad de esta proteína contenga, mayor cantidad de colesterol podrá transportar para su eliminación).

ARRITMIAS

Existen numerosos informes de arritmias ventriculares potencialmente letales en hombres que usan AAS, principalmente durante el esfuerzo físico. Estas arritmias incluyen fibrilación auricular, ventricular y taquicardia supraventricular y latidos ectópicos ventriculares.

De hecho, hay informes de muerte súbita cardíaca en hombres que toman AAS donde las autopsias post mortem no han demostrado trombo culpable o ateroma.

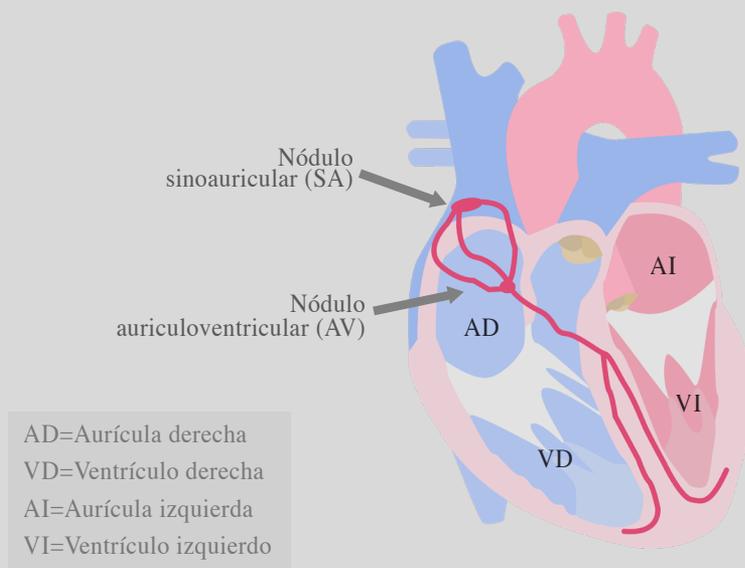
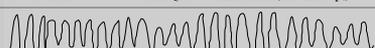
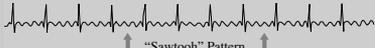


Imagen 11: Explicación básica de la estructura del corazón.

COMMON & FORMAL RHYTHM NAMES		6 SECOND RHYTHM STRIP	IDENTIFIERS
S H O C K A B L E	V-Fib Ventricular Fibrillation	 NO PULSE RATE UNMEASURABLE	Irregular, No P Wave, No QRS
	V-Tach Ventricular Tachycardia	 NO PULSE Wide QRS Rate: Fast (100-250 bp.)	Regular, No P Wave, Wide QRS
	Torsade de Pointes Type Of Ventricular Tachycardia	 NO PULSE Rate: Very Fast (200-250 bpm) Tall and short waves	Irregular, No P Wave, Wide QRS
*SYNCHRONIZED CARディオVERSION POSSIBLE FOR SVT IF MEDICATION INEFFECTIVE			
	SVT* Supraventricular Tachycardia	 Rate: Very Fast (150-250 bpm)	Regular, P Wave Hidden, Normal QRS
	STEMI ST Elevation Myocardial Infarction	 ST Elevation	Reg or Irreg, P Wave, ST Elevated
	A-Fib Atrial Fibrillation	 ↑ Erratic Waves *QRS normality narrow but not always	Irregular, No P Wave, Normal QRS*
	A-Flutter Atrial Flutter	 ↑ "Sawtooth" Pattern ↑	Reg or Irreg No P Wave, Normal QRS
	PVC Premature Ventricular Contraction	 PVC PVC No P Waves	Irregular, No P Wave, Wide QRS
	Sinus Brady Sinus Bradycardia	 Rate: Slow (<60 bpm)	Regular, P Wave, Normal QRS
	Sinus Tach Sinus Tachycardia	 Rate: Fast (>100 bpm)	Regular, P Wave, Normal QRS
	NSR Normal Sinus Rhythm	 Rate: Normal (60-100 bpm)	Regular, P Wave, Normal QRS

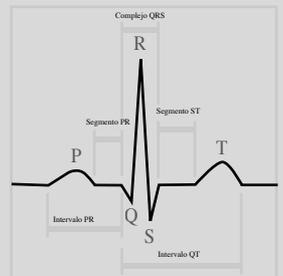
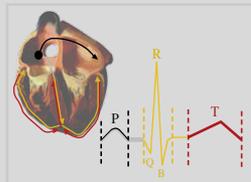
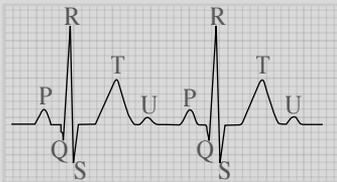


Imagen 11.1: Alteraciones del ritmo cardíaco más comunes.



Haz click aquí para [ver la videoexplicación](#) de la imagen

En otros estudios de autopsia, se han descrito diversos grados de **fibrosis del miocardio**; la **fibrosis es un factor de riesgo conocido para la aparición de arritmias letales**. En contraste, algunos estudios que han utilizado imágenes de resonancia magnética cardiovascular han demostrado hipertrofia ventricular izquierda, pero sin fibrosis. Di Bello & Co. en su ensayo utilizaron la densitometría de video para identificar cambios en la textura del miocardio como un signo potencial de daño miocárdico inicial en levantadores de pesas que empleaban AAS.

Diez sujetos entrenados que usaron AAS (edad media 32 +/- 6 años) se compararon con otros 10 sujetos entrenados que no usaban AAS y con 10 sujetos sedentarios que sirvieron a modo de control (para asegurarse de que cualquier cambio negativo que pudiera verse pudiera atribuirse a los esteroides y no al entrenamiento). En el estudio encontraron que el “índice de variación cíclica” del tabique interventricular (la pared que divide en dos mitades la parte inferior del corazón, en derecha e izquierda) y la pared posterior del ventrículo izquierdo era significativamente menor en los usuarios de AAS en comparación con los otros dos grupos, lo que sugiere alteraciones estructurales.

■ **ÍNDICE DE VARIACIÓN CÍCLICA:** Para evaluar los parámetros de contractibilidad cardíaca, tamaño de las diferentes cámaras del corazón, flujos de sangre... se emplean principalmente los ultrasonidos (ecocardiografía), ya que es una herramienta fiable y nada invasiva. El corazón durante sus contracciones, pasa por varios ciclos (sístole y diástole), y se ha visto que en función del ciclo en el que se encuentre (si en la contracción o sístole o relajación o diástole), la intensidad de la señal de amplitud de onda del ultrasonido (es decir, que la imagen brilla más o menos) varía, con los valores pico encontrados al final de la diástole y los valores mínimos al final de la sístole, sugiriendo que dichos cambios cíclicos están relacionados con eventos contráctiles dentro del músculo cardíaco, pues bien, cuando estos valores están muy alejados, el índice de variación cíclica es mayor, cuando están más cerca, es menor, y se ha visto que las personas que presentan cardiopatías, dicho índice es significativamente menor en comparación con controles sanos.

Los autores plantearon la hipótesis de que estos hallazgos reflejan un aumento focal en el colágeno miocárdico en usuarios de AAS, lo que podría predisponerlos a estas arritmias; para que lo entiendas, si un tejido se “fibrosa”, significa que pierde toda su funcionalidad y se sustituye por una especie de callo (como ocurre con los callos de las manos), por lo que en el caso del corazón, no puede contraerse, ni puede transmitir los impulsos eléctricos que viajan a través de este y van haciendo que las diferentes partes del corazón se contraigan, recuerda que el corazón debe contraerse y relajarse de forma muy ordenada, y admite poco.

Saliéndonos un poco del entorno humano, los estudios en animales han proporcionado nuevas ideas mecanicistas sobre los efectos de AAS en el sistema de conducción cardíaca. La administración de dosis suprafisiológicas de AAS a ratas da como resultado cambios en la repolarización ventricular izquierda al influir en el canal de potasio, lo que lleva a la prolongación del intervalo QT. Por el contrario, un estudio mostró que la administración de dosis altas de AAS durante 17 días a ratas macho no tuvo ningún efecto sobre la conducción cardíaca en ausencia de isquemia, sin embargo, la nandrolona potenciaba los efectos arritmogénicos durante la isquemia.

✘ **Además**, los estudios de laboratorio han demostrado que la testosterona estimula la liberación intracelular de calcio a través de un receptor acoplado a la proteína G en el miocardio, lo que sugiere que la sobrecarga de calcio podría ser otro mecanismo que aumenta la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

SOLUCIÓN A LAS ARRITMIAS

Desgraciadamente, poco se puede hacer en este ámbito, aunque es plausible pensar que el mantener una ingesta elevada de Magnesio (a través de su suplementación) más potasio, además de disminuir la ingesta de sodio, podría ayudar a prevenir ligeramente la aparición de arritmias.

También cabe la posibilidad de que el uso de fármacos que actúen bloqueando la cascada RAAS (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona) además del uso de beta-bloqueante cardioselectivos ayuden a prevenir o al menos atenúen los cambios que se dan a nivel de remodelación estructural y eléctrica, atenuando por ende los efectos arritmogénicos del uso de AAS.

Estos fármacos, serían los siguientes:

- ❖ Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA):
— *Enalapril, Ramipril, Captopril...*
- ❖ Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA2 o BRA):
— *Losartán, Telmisartán, Candesartán...*
- ❖ Antagonistas del receptor de mineralcorticoides (MRA o BRM):
— *Espironolactona, Eplerenona...*
- ❖ Beta-bloqueantes β -1 selectivos (BB):
— *Atenolol, Nebivolol, Metoprolol...*

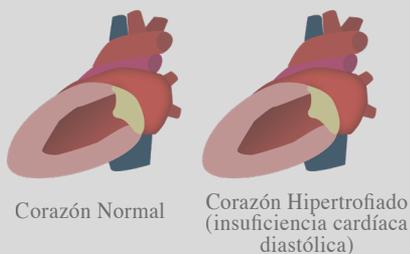
REMODELACIÓN ANATÓMICA

El uso de AAS se asocia con un aumento dependiente de la dosis en la masa ventricular izquierda en atletas, lo que puede provocar disfunción diastólica. Sin embargo; como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se considera un aspecto fisiológico de la adaptación cardíaca a las demandas del ejercicio, es realmente difícil descubrir el impacto directo de los AAS en la remodelación anatómica.

■ **HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA (HVI):** El ventrículo izquierdo es la cámara del corazón encarga de bombear sangre rica en oxígeno hacia el resto del cuerpo, cuando esta se hipertrofia en exceso, afecta negativamente a su capacidad de bombeo, es decir, el corazón bombea menos sangre hacia el cuerpo, por lo que el flujo sanguíneo es menor.

▲ **Asimismo**, la remodelación cardíaca puede ser de dos tipos, a nivel concéntrico (a menudo se ve disfunción diastólica, es decir, que el retorno venoso o vuelta de sangre al corazón es lo que más se ve afectado), que es que las paredes se engrosan y es la más común en estos casos, y otra es la excéntrica (a menudo se ve disfunción sistólica, es decir, que el bombeo de sangre hacia el resto del cuerpo es lo que más se ve afectado), que es que las cámaras del corazón se ensanchan.

HIPERTROFIA CONCÉNTRICA



HIPERTROFIA EXCÉNTRICA

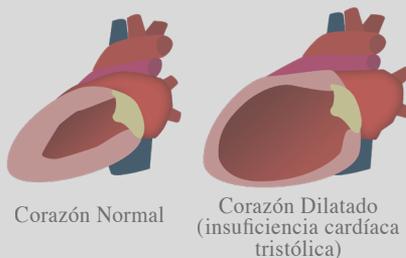


Imagen 12: Tipos de hipertrofia cardíaca.

Los estudios clínicos han demostrado **cambios anatómicos distintos** en el miocardio (en ecocardiograma) en usuarios de AAS que son sutiles y ocurren antes del inicio de la HVI. Esta remodelación cardíaca inducida por AAS está mediada por el receptor androgénico en el miocardio.

El uso de AAS también resulta en toxicidad directa al miocardio; en los estudios de autopsia muestran miocitólisis (proceso en el cual los elementos contráctiles de las células cardíacas se sustituyen por glucógeno), infiltración eosinofílica (cuando los eosinófilos, un tipo de glóbulo blanco, se mete y se concentra en grandes cantidades dentro del tejido, pudiendo llegar a producción destrucción de dicho tejido), deposición de colágeno, fibrosis y cambios en la microcirculación cardíaca.

Asimismo, los datos de las imágenes de resonancia magnética cardiovascular en culturistas que usan AAS muestran HVI significativa y un patrón específico de cicatrización miocárdica, que aparece como un aumento de la pared septal y posterolateral del ventrículo izquierdo, y es diferente del patrón típicamente visto en pacientes con cardiopatía isquémica.

Y justo como se indicó anteriormente, esta remodelación cardíaca podría formar la base de las arritmias y la disfunción diastólica observada en usuarios de AAS.

SOLUCIÓN A LA REMODELACIÓN CARDIACA

× Las soluciones aquí serían **las mismas que en la parte de las arritmias**, con el añadido de, además, corregir la hipertensión, de la cual se hablará a continuación.

HIPERTENSIÓN

Hay datos contradictorios sobre el uso de AAS y su impacto en la hipertensión arterial; algunos estudios muestran una asociación mientras que otros no. Estos resultados discrepantes pueden atribuirse en parte al pequeño número de sujetos inscritos en estos estudios.

Los **datos limitados sugieren que el uso de AAS** está asociado con hipertensión sistólica y diastólica, y la asociación es más fuerte con una mayor duración del uso de AAS. Aunque el mecanismo exacto sigue sin estar claro, parece ser que la inhibición de la 11 β -hidroxilación por los AAS (más concretamente afecta a la 11 β -HSD2), lo que resulta en la activación del receptor de mineralocorticoides inducido por el cortisol, sea la vía que esté implicada.

Activación del receptor de mineralocorticoides inducido por el cortisol: Los esteroides anabólicos androgénicos son agentes que afectan negativamente a la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, de esto con lo que tienes que quedarte es que dicha enzima ayuda a convertir el cortisol y la corticosterona en formas inactivas, lo que quiere decir que habrá un exceso de estos dos, y se ve que cuando esto ocurre, estas hormonas son capaces de activar el receptor de mineralocorticoides, lo cual no debería ocurrir de forma significativa en condiciones normales, de una forma similar a la que lo haría la aldosterona.



Imagen 13: Efectos fisiológicos de la aldosterona.

También se ha demostrado que los andrógenos **inhiben la captación extraneuronal de catecolaminas y estimulan la retención de sodio y agua**, de hecho, en un estudio de hombres con panhipopituitarismo, la administración de testosterona se asoció con un aumento de la cantidad de agua extracelular (ECW), que además aumentó cuando se añadió hormona de crecimiento al régimen (66).

En otro ensayo que incluyó hombres de 65 a 90 años, el reemplazo con testosterona se asoció con un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica (aunque los niveles absolutos permanecieron dentro del rango normal), con un tercio de los participantes informando de la aparición de edema en las extremidades inferiores (67):

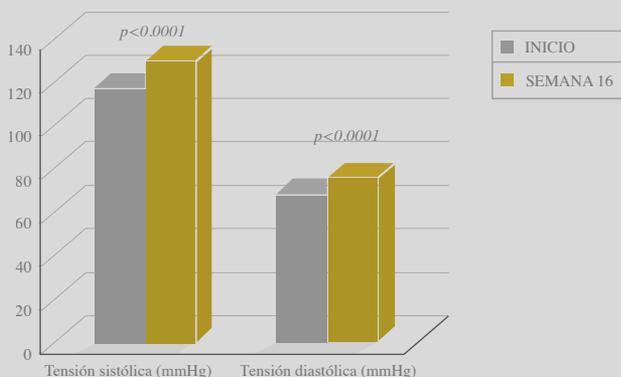


Imagen 14: Cambios en la tensión arterial de los sujetos del estudio, el incremento en la tensión arterial sistólica y diastólica fue de 12 ± 14 y 8 ± 8 mm Hg, respectivamente (67).

SOLUCIÓN A LA HIPERTENSIÓN

Conociendo los mecanismos, parece ser que la opción más idónea es la de emplear un agente Beta-Bloqueante cardioselectivo a dosis bajas, los cuales además disminuyen la renina y con ello, atenúan la sobreactivación de la cascada RAAS.

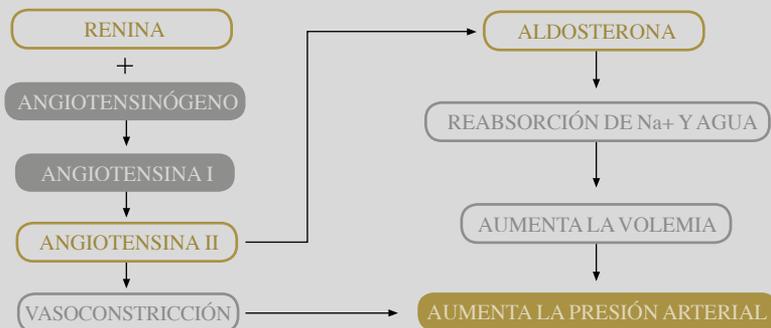


Imagen 14: Cascada RAAS anteriormente descrita y su efecto sobre la tensión arterial.

Ideamente, queremos mantener unas cifras de tensión arterial por debajo de 130/80mmHg en cualquier momento del día.

× **ENTRE OTRAS COSAS**, el mantener un buen estatus de vitamina D en sangre y añadir ajo blanco a la alimentación pueden ser de utilidad para ayuda a mantener las cifras de tensión arterial bajo control.

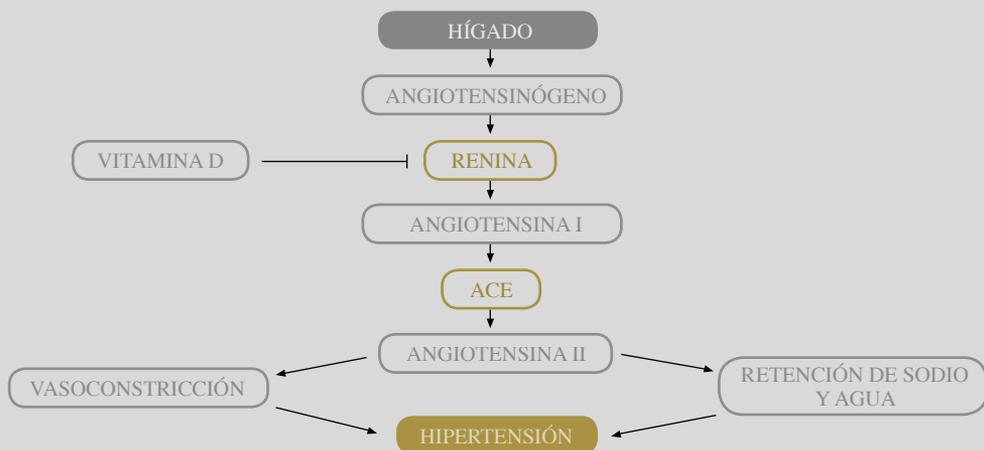


Imagen 15: Efectos de la vitamina D en la regulación de la tensión arterial.

Dentro del abanico de suplementos, también podemos usar el famoso Carditone (un suplemento basado en una formulación de varias hierbas) y también, el realizar una dieta bajo los principios DASH (Enfoques Dietéticos para detener la Hipertensión) pueden ser incluso de mayor utilidad que los fármacos; dentro de esta última, destaca el limitar la ingesta de sodio a 2,5gr diarios (1gr de sodio = 2,54gr de sal en el etiquetado de los productos en España).

➤Y obviamente, el uso de iECA y ARA-II también ayudará.

TROMBOSIS Y ERITROCITOSIS

A día de hoy existe evidencia de que el uso de andrógenos está asociado con un mayor riesgo de formación de trombos. Se ha postulado que la aromatización de testosterona a estrógenos podría ser el mecanismo detrás de este riesgo; similar al riesgo aumentado de padecer tromboembolismos en aquellas mujeres posmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal.

Sin embargo; Se ha descrito ya en la literatura un efecto independiente de la testosterona en la formación de trombos y, de hecho, la dihidrotestosterona, un metabolito activo de la testosterona, estimula la activación de monocitos en las células endoteliales, un proceso implicado en eventos coronarios agudos (los monocitos, que son un tipo de glóbulo blanco, son capaces de liberar sustancias que ejercen un papel importante en la coagulación sanguínea).

↳ **Los andrógenos también aumentan** el contenido de colágeno y otras proteínas fibrosas en la pared arterial.

La administración de testosterona a individuos con trombofilia familiar y adquirida se ha asociado con eventos trombóticos que pueden ocurrir tan pronto como 4-6 meses después del inicio del tratamiento; Asimismo, estos eventos se han visto en ausencia de eritrocitosis, lo que puede sugerir que existan otros mecanismos involucrados.

►TROMBOFILIA FAMILIAR: La trombofilia es una cualidad de la sangre que se caracteriza por una mayor predisposición a formar coágulos, cuando es familiar, significa que es hereditaria. xxx

En cuanto a la eritrocitosis (un factor de riesgo independiente que predispone a una mayor incidencia de padecer enfermedades cardiovasculares, a mayor eritrocitosis, que es más producción de glóbulos rojos, más presencia de estos y a su vez, hace que la sangre sea más espesa y, por lo tanto, más fácil de coagular) se da en aproximadamente el 40% de los hombres que usan AAS. Y las formulaciones inyectables intramusculares tienen más probabilidades de provocar eritrocitosis en comparación con otras. Los andrógenos también estimulan la síntesis de factores de coagulación; de hecho, Danazol, es un andrógeno sintético que se usaba en pacientes con hemofilia (enfermedad hereditaria que se caracteriza por una coagulación ineficiente de la sangre, acentuando por ende las hemorragias) para aumentar la actividad de los factores VIII y IX de coagulación.

FACTOR	NOMBRE	FUNCIÓN
I	Fibrinógeno	Se convierte en fibrina por acción de la trombina. La fibrina constituye la red de formación del coágulo.
II	Protrombina	Se convierte en trombina por la acción de la tromboplastina. La trombina cataliza la formación de fibrinógeno a partir de fibrina.
III	Factor tisular	Se libera con el daño celular, activa al factor X
IV	Calcio	Median la unión de los factores IX, X, XIII y III a fosfolípidos de membrana.
V	Proacelerina	Potencia la acción de la tromboplastina sobre la protrombina.
VII	Proconvertina	Forma un complejo con los factores III y IV para activar al factor X.
VIII:C	Factor antihemofílico	Indispensable para la acción del factor X. Su ausencia causa hemofilia A.
VIII:R	Factor von Willebrand	Media la unión del factor antihemofílico a plaquetas. Su ausencia causa la enfermedad von Willebrand.
IX	Factor Christmas	Su activación y unión con los complejos XI o VII activan al factor X. Su ausencia causa hemofilia B.
X	Factor Stuart-Prower	Responsable de la hidrólisis de la protrombina para formar trombina.
XI	Tromboplastina plasmática	Activa al factor IX.
XII	Factor Hageman	Activa al factor XI.
XIII	Factor Laili-Lorand	Por acción de la trombina, forma enlaces cruzados entre los aminoácidos de la fibrina, estabilizándolos.

xxx

Tabla 16: Factores de coagulación.

La testosterona también aumenta la densidad del receptor de tromboxano A₂ en las plaquetas humanas, promoviendo así su agregación, que puede aumentar aún más el riesgo de padecer trombos. Asimismo, los andrógenos orales también están asociados con la reducción de los niveles de prostaciclina (un inhibidor de la agregación plaquetaria) y aumentan los niveles de fibrinógeno.

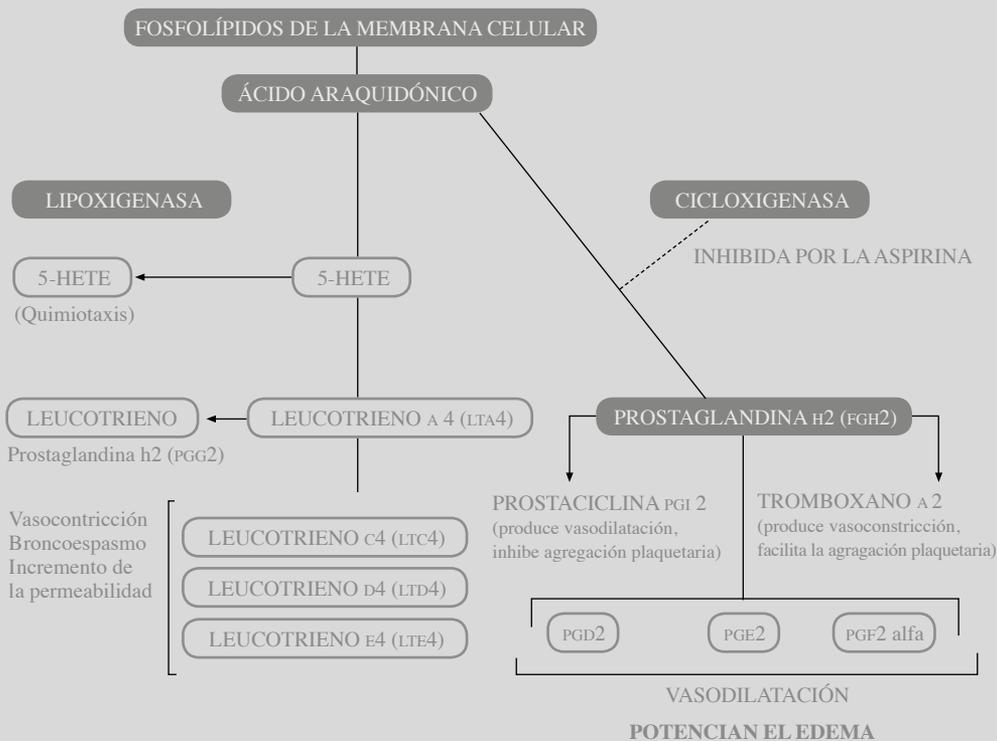


Imagen 17: Efectos en cascada del uso de aspirina.

De hecho, en usuarios de AAS que han experimentado un accidente cerebrovascular, algunos de ellos están asociados con trombos formados en el ventrículo izquierdo del corazón.

xxx

Otro de los factores a tener en cuenta dentro de este apartado es la hiperhomocisteinemia, factor de riesgo independiente para el infarto agudo de miocardio y la enfermedad coronaria, además de estar asociada con disfunción endotelial, disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, aumento del estrés oxidativo, proliferación vascular del músculo liso y activación de la cascada de coagulación. **El uso de AAS** en culturistas se ha asociado con hiperhomocisteinemia.

▲ **Por lo tanto**, el uso de AAS puede predisponer a la trombosis a través de múltiples mecanismos.

SOLUCIONES A LA ERITROCITOSIS Y ESTADO DE HIPERCOAGULACIÓN

La eritrocitosis es un problema un tanto incómodo de resolver, y es que la única forma que hay de corregirlo, además de cesar el uso de AAS, es mediante el sangrado, por lo que, para ello, o podemos ir a donar sangre como primera opción, o podemos realizar flebotomías (comúnmente conocidas como sangrías).

En cuanto **al estado de hipercoagulación**, debido a los mecanismos, la opción más simple y llana de solventarlo es mediante el uso de la aspirina cardíaca (100mg por la noche), la cual también se ha visto asociada a reducciones en la tensión arterial.

✘ **Asimismo**, suplementos como el ajo blanco o el jengibre e incluso la cúrcuma pueden ayudar a atenuar un poco el estado de hipercoagulación.

Por último, el uso de iECA y ARA-II también puede ayudar; el primero mediante un incremento en los niveles de bradiquinina, la cual ejerce efectos fibrinolíticos y los segundos mediante una mayor activación del receptor de la angiotensina 2 tipo 2, cuya activación ejerce un efecto anti-trombótico.

EFECTOS EN EL SISTEMA REPRODUCTOR Y HORMONAL

Los andrógenos juegan un papel clave en el desarrollo y mantenimiento del aparato reproductor masculino y la testosterona endógena es **el regulador clave del eje HPG**.

xxx

Por lo tanto, la administración de andrógenos exógenos da como resultado la supresión de las gonadotropinas, lo que a su vez conduce a la reducción de la producción de testosterona intratesticular (esencial para la espermatogénesis), lo que resulta en la supresión de la espermatogénesis. **Esto conduce a atrofia testicular, deficiencia de andrógenos y pérdida de la fertilidad.**

Los efectos adversos de los AAS en el sistema reproductivo están mediados tanto por los receptores de andrógenos como por la aromatización de andrógenos a estradiol, que inhibe de manera potente el eje HPG y es responsable de la ginecomastia observada en algunos hombres que usan AAS aromatizables.

xxx

La deficiencia androgénica prolongada como resultado del (ab)uso previo de AAS es una causa cada vez más común del hipogonadismo hipogonadotrópico; aproximadamente el 20% de los hombres que buscan un tratamiento con una terapia con testosterona han empleado previamente este tipo de sustancias, siendo los principales síntomas **disfunción sexual, fatiga y depresión.**

En los círculos culturistas, es común el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) e inhibidores de la aromatasa para acelerar la recuperación del eje HPG; además del uso de gonadotropina coriónica humana (hCG) para estimular las células de Leydig, con la esperanza de recuperar la funcionalidad testicular.

Aunque **tanto los SERM como los inhibidores** de la aromatasa activan el eje HPG al actuar directamente en el hipotálamo; El uso de hCG podría retrasar aún más la recuperación del eje gonadal debido a la retroalimentación negativa en el hipotálamo/pituitaria por la producción de testosterona estimulada por hCG por las células de Leydig.

Los estudios en animales muestran que los AAS tienen un profundo impacto en los órganos reproductores que incluyen disminución de la producción de testosterona, reducción de la espermatogénesis y disminución del peso de los testículos, de la próstata y las vesículas seminales.

En los estudios de evaluación de la efectividad de los anticonceptivos masculinos, uno de los que se probaron inicialmente fue la testosterona exógena (algunos en combinación con una progestina), y con esta generalmente se observa que no se recupera una espermatogénesis normal (concentración de espermatozoides en semen >20 millones/ml) hasta dentro de los 6 meses posteriores al cese de la anticoncepción hormonal en el 67% de los hombres, con una recuperación exitosa en el 100% de los participantes dentro de los 24 meses posteriores a la interrupción de la testosterona.

Aunque es cierto que **los usuarios de AAS no siguen** un régimen estructurado al contrario que con los utilizados en los ensayos de anticoncepción masculina, uno puede postular que la recuperación de la espermatogénesis en estos podría darse dentro de un período de 6 a 24 meses. Esta variabilidad depende del uso y duración del curso de AAS, además, algunos AAS tienen metabolitos activos que se eliminan lentamente durante un período de 6 a 12 meses después del cese del medicamento, lo que resulta en una supresión prolongada del eje HPG y la consecuente espermatogénesis.

En general, las concentraciones de espermatozoides se correlacionan positivamente con el período de tiempo de la interrupción de AAS (Imagen 7); Una menor duración del uso de AAS, dosis más bajas, una edad más joven y niveles más altos de testosterona basal están asociados con una recuperación más rápida.

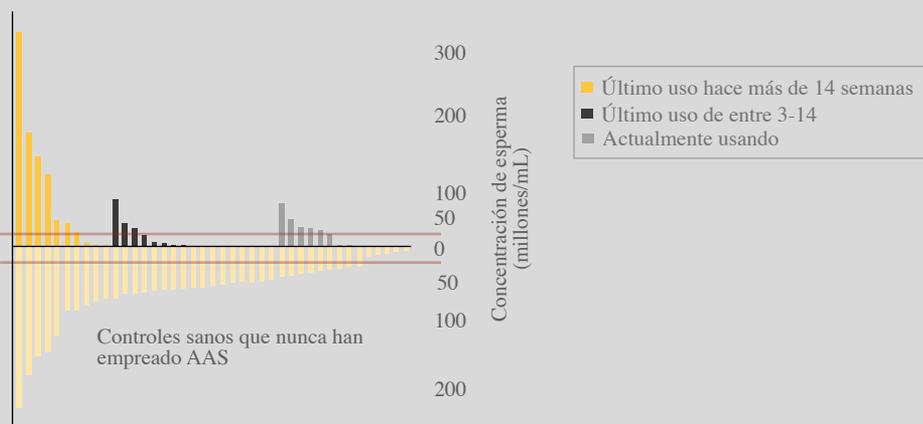


Imagen 18: Cada barra hace referencia a un individuo, las barras en la parte superior representan a los culturistas, las de abajo, a controles sanos, las líneas horizontales hacen referencia al valor mínimo de la normalidad de las concentraciones de espermatozoides (106).

✘ **Como es obvio**, los niveles séricos de gonadotropinas sirven como un indicador de la recuperación de la espermatogénesis, ya que se correlacionan negativamente con la concentración de espermatozoides en el análisis de semen.

Del mismo modo, como el 95% del volumen testicular está formado por túbulos seminíferos, el tamaño testicular también es un indicador bruto de la espermatogénesis. Si la recuperación de la espermatogénesis **no ocurre incluso después de 24 meses de cese del uso de los AAS**, es plausible considerar la posibilidad de que existan defectos preexistentes en la espermatogénesis.

▲ En algunas circunstancias, incluso después de la recuperación de la espermatogénesis, pueden persistir de manera permanente algunas anomalías ultraestructurales en los espermatozoides. De hecho, aproximadamente el 15% de los exusuarios de AAS lamentan el haberlos usado ya que no conocían el alcance de los efectos secundarios de estos, y esto solamente teniendo en cuenta los efectos nocivos a nivel de fertilidad.

SOLUCIONES PARA EL SISTEMA REPRODUCTOR Y HORMONAL

En primer lugar, habría que suspender el uso de cualquier sustancia que interactúe con el receptor androgénico, y esto incluye tanto a los AAS convencionales como a los SARMs.

A día de hoy, se sabe que **el uso de antiestrogénicos como Tamoxifeno y Clomifeno (SERMs)** así como el uso de inhibidores de la aromatasa (Exemestano, Letrozol, Anastrozol, Formestano...) así como el uso de HCG pueden a ayudar a acelerar el proceso de recuperación, así como a hacer que este no sea tan dramático debido a las anomalías clásica que pueden darse durante un estado de hipoandrogenismo.

Cabe destacar que para evaluar la posible efectividad del uso de inhibidores de la aromatasa, es necesario realizar un análisis de estradiol ultrasensible en sangre o una determinación de las concentraciones de estradiol en un parcial de orina, las mediciones de estradiol por inmunoensayo en hombres no son, bajo ningún concepto, válidas, ya que arrojarán resultados aleatorios debido a la baja sensibilidad de estos (no están pensados para ser realizados en hombres, los cuales tienen una baja concentración de estrógenos circulantes, en comparación con las mujeres).

Asimismo, para la restauración de la fertilidad inducida por el uso de AAS, tenemos multitud de ensayos clínicos evaluando la viabilidad y eficacia de numerosos tipos de protocolos, los cuales puedes **ver resumidos en la siguiente imagen:**

	hCG DOSE (IU)	Dose frequency (per week)	FSH dose (IU)	Dose frequency (per week)	Number of patients (n)	Duration (months)	Spermatogenesis recovery (%)	Pregnancy rate (%)
Burger and Baker 1984	1500-3000	1-2	200-400	3	45	6-28	-	50
Buchter et al. 1998	1500-3000	2	75-150	3	39	3-46	95	72
European Metrodin HP Study Group 1998	1500-3000	2	150	3	26	18	100	-
Burger and Calderon, 1997	1500-3000	2	150	3	60	6-9	80	-
Boulous et al. 2003	1500-3000	2	150-225	3	30	11	44	-
Miyagawa et al. 2005	1500-3000	2	75	2	36	12-48	50	-
Ishikawa et al. 2007	1500-3000	2	150	3	28	6-144	64	-
Liu et al. 2009	1500-3000	2-3	75-150	3	75	6-35	90	-
Farhat et al. 2010	1500-3000	3	75-150	3	87	6-49	-	56

Medication	Maintenance dose	Restoration dose	Combination therapy	Dosing considerations
Gonadotropin analogs				
hCG	500-2500 IU 2x/wk ⁵⁷ 500 IU every other day ⁵⁸	3000 IU every other day ⁵⁹ 10000 IU 3x/wk ⁶² 1000-3000 IU 3x/wk ³⁴	Yes, with FSH ^{57,59,62} SERM ^{59,60} AI ⁵⁹	Titrate dose based upon response of testosterone levels
Recombinant FSH	-	75 IU daily ⁶² 150 IU 3x/wk ⁵⁷ 75-150 IU 3x/wk ⁵⁹	Yes, with hCG	Typically initiate with or add to hCG regimen and titrate dose every 3 months based upon semen analysis
SERM				
Clomiphene citrate	25 mg daily or 50 mg every other day Note no data exist to support this indication	50 mg 3x/mk ⁸⁰ 25-50 mg every other day ^{59,60} 100 mg daily ^{78,79}	Yes, with hCG ⁵⁹	Titrate dose based upon response of testosterone levels Monitor semen parameters
Enclomiphene	12.5-25 mg daily ⁸⁴	25 mg daily ⁸²	-	Phase III data and FDA approval pending
AI				
Anastrozoie	-	1 mg daily ^{59,86-88}	Yes, with hCG ⁵⁹	Useful as an adjunctive therapy in scenarios of T: E <10:1
Letrozole	-	2.5 mg daily ⁸⁹	-	Beware of possible hepatotoxicity and pulmonary embolism risk

xxx

Imagen 18: Recopilación de protocolos para la recuperación de la fertilidad, cuando se indica dosis de mantenimiento, se hace referencia a la dosis necesaria para mantener la fertilidad aún durante la administración de andrógenos de manera exógena. La imagen de arriba son los protocolos empleados para recuperar la fertilidad en el hipogonadismo común, en la imagen de abajo, son los protocolos empelados para recuperar la fertilidad en personas que han empleado o emplean esteroides anabólicos o están en una terapia de reemplazo de testosterona (Por ejemplo, en una TRT) (McBride, 2016).



Haz click aquí para [ver la videoexplicación de la imagen](#)

EFECTOS EN EL SISTEMA HEPATOBILIAR

Los efectos adversos a nivel hepatobiliar del uso de AAS generalmente se limitan (y casi exclusivamente) a los agentes 17α alquilados orales.

Estos andrógenos se sintetizan a partir de la sustitución del hidrógeno por un grupo metilo o etilo la posición $C17\alpha$, evitando así su desactivación durante el primer paso del metabolismo hepático y permitiendo una buena biodisponibilidad oral.

✘ **A pesar de los efectos secundarios a nivel hepático**, son un tipo de compuesto bastante empleados dentro de la comunidad deportiva, debido a que su administración no es tan traumática como el de las versiones en aceite, al no precisar de inyección.

Sin embargo, la administración prolongada de este tipo de agentes da como resultado un aumento de las hidrolasas lisosomales hepáticas, una reducción de la actividad del sistema enzimático de metabolización de fármacos microsomales y una disminución de la actividad del complejo de la cadena respiratoria mitocondrial; y estos cambios se dan incluso cuando los parámetros clásicos de función hepática (AST, ALT) permanecen inalterados.

Algo muy curioso es que efectos secundarios tales como la peliosis hepática (proliferación de capilares hepáticos sinusoidales que producen cavidades llenas de sangre quística), ictericia colestática y neoplasias hepáticas (poco frecuentes) están relacionadas con la dosis total acumulada y la duración de su uso, efectos que se dan a partir de una dosis acumulada total de unos 63.5gr, al menos en el caso de la oximetolona.

Se sabe que la forma más común de daño hepático característica del uso/abuso de los esteroides anabólicos orales es la colestasis; Una condición en la cual la bilis es incapaz de fluir correctamente por el hígado y hacia el duodeno (la primera sección del intestino delgado que se conecta al estómago).

Esto puede ocurrir como resultado de un bloqueo físico (también conocido como mecánico), tal como cálculos biliares o la formación de tumor que causa un bloqueo. La otra forma de bloqueo es en forma de un bloqueo químico (también conocido como colestasis metabólica), que es una colestasis la cual es resultante de una alteración en la capacidad de las células hepáticas a la hora de fabricar y dejar fluir adecuadamente la bilis. Los esteroides anabólicos $C17AA$ causan colestasis metabólica (química).

La colestasis metabólica también puede ser resultado de una disfunción genética hereditaria, y hay una gran cantidad de otras sustancias, medicamentos y drogas que también pueden causar colestasis. Para entender la colestasis, es importante saber qué es la bilis y qué hace por nosotros.

La bilis es un fluido verde oscuro/amarillo-marrón el cual es fabricado por las células del hígado, y consta de un 85% de agua, 10% de sales biliares, 3% de proteínas y pigmentos, 1% de grasas y 0,7% de sales inorgánicas. La función primaria de la bilis es digerir las grasas que se consumen en los alimentos, por lo que es un componente muy importante en la digestión y el procesamiento de los alimentos.

Debido a que está involucrada en la digestión y descomposición de las grasas, su presencia es muy importante para una correcta descomposición y absorción de la grasa dietaria y compuestos solubles en grasa (como por ejemplo las vitaminas A, D, E y K). **Además de esto**, la bilis sirve como vehículo de excreción para el transporte de metabolitos fuera del hígado, como la bilirrubina, que es un subproducto metabólico resultado del reciclado de los glóbulos rojos por parte de las células del hígado.

▲ **Por último**, tiene una función adicional y es que la bilis sirve (y esto es muy importante) para la neutralización de la acidez del contenido del estómago (como resultado del ácido del estómago) antes de que entre en los intestinos.

| Un papel simultáneo que la bilis juega en ese proceso es que también actúa como bactericida, matando las bacterias que podrían estar en el alimento ingerido.

Cuando los esteroides anabólicos orales inhiben el flujo de la bilis en el hígado, la bilis se acumulará en los conductos biliares del hígado formando pequeños tapones (conocidos como conductos biliares canaliculares). Las células del hígado (hepatocitos) seguirán intentando excretar la bilis como lo harían normalmente, pero a medida que la bilis se acumula debido a los tapones, se irá acumulando presión hasta que las células del revestimiento de los conductos biliares se rompan. Como resultado, la bilis se derrama sobre otras células y tejidos, dando como resultado la muerte celular.

Aunque **no todos los ácidos biliares contenidos en la bilis son hepatotóxicos**, la mayoría de ellos sí lo son, y esta es la razón por la cual la acumulación de bilis causa la muerte de las células hepáticas. Los esteroides anabólicos C17AA causan retención biliar intracelular dentro de los hepatocitos (acumulación de bilis dentro de las células del hígado).

Síntomas de la colestasis:

- ⊗ Náuseas
- ⊗ Malestar
- ⊗ Anorexia, pérdida de apetito
- ⊗ Vómitos
- ⊗ Prurito (picazón)
- ⊗ Heces fecales con color arcilla
- ⊗ Orina de color ámbar oscuro
- ⊗ Ictericia
- ⊗ Dolor abdominal/ardor

Casi como quemazón debido a la falta de bilis que se excreta para neutralizar la acidez del contenido de estómago entrando en el duodeno, lo que comúnmente se confunde con la acidez estomacal por muchas personas mientras se usan esteroides anabólicos C17AA orales es en realidad diferentes etapas de la colestasis

SOLUCIONES PARA LOS PROBLEMAS HEPATOBILIARES

Generalmente, si se detiene el uso de esteroides hepatotóxicos, el pronóstico es muy bueno, aunque cabe destacar que en los casos más graves, para que la función hepática vuelva a estar completamente restaurada pueden transcurrir varias semanas o meses en función del daño causado.

En cuanto al uso de los conocidos “protectores hepáticos”, el mejor en relación costo-beneficio es el NAC (N-acetilcisteína), gracias a los efectos sobre la síntesis endógena de glutatión además de también ejercer efectos de forma independiente, y ambos son capaces de unirse directamente a los metabolitos tóxicos, reduciendo el daño que estos causan y facilitando su eliminación.

◀ **Otro agente de interés es la trimetilglicina**, una molécula formada por el aminoácido glicina y 3 grupos metilos unidos a este.

Sus principales mecanismos son su uso como donante de metilo, donde dona directamente un grupo metilo para reducir la homocisteína en L-metionina (efecto cardioprotector) y para aumentar los niveles de S-adenosil metionina (SAMe) o folatos, estos dos últimos pueden posteriormente donar grupos metilos por el sistema.

Para no extenderlo mucho más, digamos a, grosso modo, que el potenciar la metilación ayuda a eliminar los tóxicos del organismo.

Y aunque hay más opciones plausibles, la última más eficiente sería el uso de UDCA y/o TUDCA, el ácido ursodesoxicólico (UDCA) y el ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA) son ácidos biliares que no son tóxicos para el hígado y, de hecho, han demostrado que ayudan con el flujo de bilis a través de diferentes vías que se cubrirán en breve.

El TUDCA es simplemente la conjugación de taurina con UDCA (UDCA con un aminoácido de taurina unido a él), el cual exhibe una mayor biodisponibilidad oral, pero ambas variantes han demostrado funcionar muy eficazmente.

Estos dos son de lejos los mejores protectores hepáticos disponibles, estos compuestos sirven para acelerar la transición metabólica de los ácidos biliares tóxicos a ácidos biliares menos tóxicos y también sirven para aumentar la fabricación de ácidos biliares no tóxicos a partir de colesterol. El resultado es una disminución en la toxicidad de la bilis.

La bilis que se esparce cuando los hepatocitos se rompen está formada principalmente de sales biliares tóxicas, y el UDCA y TUDCA son sales biliares no tóxicas beneficiosas que equilibrarán esencialmente la toxicidad de la bilis y servirán para neutralizar la toxicidad haciéndola menos tóxica para las células circundantes.

✘ **Asimismo**, el UDCA y TUDCA también han demostrado aumentar las cantidades de una proteína transportadora de sales biliares en las células del hígado, aumentando así el flujo de la bilis como resultado.

Lo que esto significa es que estos compuestos van a mejorar el flujo de la bilis en el hígado para que la bilis no se quede estancada dañando a las células circundantes. Estos compuestos también han demostrado que actúan como antiapoptóticos en las células hepáticas, lo que significa que bloquean eficazmente el factor de transcripción conocido como AP-1, que se activa durante la colestasis debido a varias sales biliares tóxicas que activarán los receptores de muerte celular en las células hepáticas

◀ CAPÍTULO 8 ▶

EFFECTOS DERMATOLÓGICOS

En la piel también hay presentes receptores androgénicos, por lo que afecciones tales como el acné vulgar y la foliculitis son observadas en el 43% de los usuarios de AAS; En las biopsias de piel realizadas en este segmento de la población, se muestra hipertrofia de las glándulas sebáceas, aumento de los lípidos de la superficie de la piel y aumento de las poblaciones de bacterias cutáneas como el *Propionibacterium acnes* y el *Staphylococcus aureus* bacteria.

✕ **De hecho**, el cuadro clínico varía desde la manifestación inicial de acné o un empeoramiento del acné preexistente hasta la aparición del característico acné conglobata o la aparición repentina de acné fulminante.



Imagen 19: A la izquierda, acné conglobata es una forma de acné que se caracteriza por la formación de comedones, nódulos, abscesos, quistes, fístulas y cicatrices, que provocan deformidades. Las lesiones segregan un líquido fétido. A la derecha, acné fulminante, que es una forma de acné y se caracteriza por la aparición repentina de lesiones ulcerativas, costrosas y dolorosas, muy inflamadas y siempre localizadas en la espalda, pecho y cara, suele acompañarse además de fiebre, dolores articulares y una elevación de los leucocitos en sangre.

▲ Cabe destacar que **los diferentes andrógenos** pueden sufrir conversión enzimática en las propias glándulas sebáceas y en los queratinocitos del epitelio folicular, que poseen las enzimas 3β y $17\text{-}\beta$ hidroxiesteroide deshidrogenasa, además de la enzima 5β -reductasa, por lo que en este escenario, hasta andrógenos relativamente débiles como pueden ser la DHEA, pueden jugar un papel importante en la patogénesis del acné ya que puede ser convertido en DHT la acción de la 3β y $17\text{-}\beta$ hidroxiesteroide deshidrogenasa (visto en la imagen inicial de la síntesis de hormonas esteroideas) y la 5β -reductasa en los sebocitos.

SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS DERMATOLÓGICOS

En primer lugar, lo que hay que optimizar son ciertos aspectos de higiene personal y estilo de vida, como puede ser el ducharse rápidamente tras realizar ejercicio físico, emplear geles de baño tipo “Zero”, secarse adecuadamente tras los baños, cambiar frecuentemente las sábanas...

Una vez que tenemos cubierto esto, tenemos **numerosas opciones de tratamiento:**

■ PERÓXIDO DE BENZOILO AL 2.5% (LA VERSIÓN EN GEL ES LA MEJOR):

No hay evidencia de que concentraciones más elevadas sean mejores, y generalmente solo producen más sequedad en la piel. El peróxido de benzoilo es el primer remedio que suelen prescribir los dermatólogos para el tratamiento del acné leve a moderado, esto lo que haces es producir un ambiente rico en oxígeno en el que es imposible que vivan las bacterias. Los problemas más comunes derivados de su uso son sensibilidad a la luz solar, enrojecimiento de la piel y reacción alérgica (incidencia del 5%), también puede blanquear la ropa, así que ten cuidado con las prendas de colores.

■ **ADAPELENO:** Este es un retinoide tópico de tercera generación que actúa de forma específica sobre los mecanismos directos causantes del acné. La penetración es bastante mala por lo que las concentraciones alcanzadas en sangre son despreciables, haciéndolo bastante seguro, por lo que se puede decir que es una especie de isotretinoína tópica y de hecho, es bastante eficaz en los usuarios de esteroides, además, también aumenta la eficacia de otros tratamientos para el acné, como la clindamicina tópica y el peróxido de benzoilo.

■ **CLINDAMICINA Y ERITROMICINA TÓPICAS:** La clindamicina es un antibiótico, pero cuando se usa tópicamente para el tratamiento del acné aumenta significativamente la eficacia del adapaleno y el peróxido de benzoilo. Sin embargo, las bacterias se hacen fácilmente resistentes a ella, por lo que únicamente sería recomendable emplearla de forma esporádica a modo de emergencia cuando tienes un brote de acné o foliculitis, o para emplearlo en granos específicos. Por lo general, se vende en combinación con peróxido de benzoilo al 5%, pero obtenerlos por separado, ya que el 5% de BP va a producir seguramente una sequedad excesiva en la piel. La eritromicina es otro antibiótico que venden en toallitas el cual lo podemos encontrar a buen precio en cualquier farmacia

■ **ÁCIDO AZELAICO:** Este es un agente antimicrobiano y queratolítico, su principal mecanismo de acción es el de inhibir la producción de proteínas celulares en la bacteria propionibacterium acnés, también afecta al proceso de proliferación y diferenciación de los queratocitos y tiene cierto efecto antiseborreico vía inhibición de la 5-AR.

■ **ACEITE DEL ÁRBOL DEL TÉ:** El aceite del árbol del té lo podemos encontrar en supermercados y ha demostrado ser bastante efectivo en el tratamiento para el acné, personalmente tras indagar e investigar mucho, creé un protocolo basado en varios papers para la formulación de un producto que cualquiera puede hacer en su casa simplemente con varios productos comprados en el Mercadona, aunque por costo y por calidad, sería mejor comprarlo directamente online así como el combinarlo con una crema de aloe vera pura, la idea, es crear una crema de Aloe Vera + Aceite del árbol del té al 5% y aplicarlo a diario sobre la piel.

■ **ACEITE DE PESCADO:** El uso de aceite de pescado ha demostrado ser efectivo para el tratamiento del acné vulgar, demostrando disminuir el número de lesiones tanto inflamatorias como no-inflamatorias, la dosis efectiva parece ser de un total de 2 gramos de EPA + DHA tomados a diario.

■ **KETOCONAZOL:** El ketoconazol es un agente antifúngico (es decir, para el tratamiento de los hongos) que también es capaz de actuar como antagonista del receptor estrogénico, bloqueando por ende el ligando de los andrógenos a dicho receptor, atenuando por ende la hipertrofia de las glándulas sebáceas y normalizando la producción de sebo, teniendo en cuenta que se aplica de forma tópica y podemos adquirirlo fácilmente en formato de pomada, lo ideal es aplicarlo en las zonas más afectadas o en las lesiones de mayor gravedad mientras que, al mismo tiempo, se emplea otro tipo de pomada, como la anterior previamente descrita, que es más ideal para aplicarla en una gran superficie.

■ **ISOTRETINOINA:** El tratamiento estrella por excelencia, tiene como blanco todos los principales mecanismos de la patogénesis del acné; este es un retinoide el cual disminuye la proliferación, diferenciación y actividad de los sebocitos así como induce a su apoptosis además de normalizar la queratinización folicular e inhibe la comedogénesis; tan tras solo unas semanas de uso, la excreción de sebo se reduce en más de un 80%, todo esto reduce la población de bacterias de la piel, incluyendo aquellas resistentes a los antibióticos, también tiene ciertos efectos inflamatorios a través de la inhibición de la migración y motilidad de los neutrófilos hacia la piel (para que nos entendamos, la pus está mayormente formada por neutrófilos), entre otros. Para que el tratamiento sea efectivo, debe acumularse un total de 120 a 150mg/kg de peso corporal durante el transcurso del tratamiento, por lo que dosis diarias más pequeñas durante periodos de tiempo más largos son igualmente efectivas y son mucho mejor toleradas que dosis más altas durante periodos más cortos.

◀ CAPÍTULO 9 ▶

EFECTOS RENALES

Históricamente, **los esteroides anabolizantes androgénicos** eran empleados para el tratamiento de la anemia en individuos con enfermedad renal crónica (ERC), sin embargo, debido a las respuestas eritropoyéticas tan inconsistentes que se daban en estos pacientes, y la posterior aparición de la eritropoyetina recombinante, estos quedaron en desuso para tal fin.

Algo muy curioso e ignorado por mucho es que al contrario que con otros efectos adversos bien definidos y conocidos de los andrógenos, que incluyen el acné, virilización, atrofia testicular, ginecomastia, disfunción hepática, hepatitis... los efectos a nivel renal que pueden causar no están prácticamente descritos en casi ningún tipo de literatura, y, de hecho, ni siquiera lo estaban hasta hace relativamente poco en el prospecto de numerosos fármacos basados en AAS.

Principalmente, las complicaciones renales ocurren después de la administración a largo plazo de los AAS y estas van desde un simple aumento de la creatinina sérica hasta la posibilidad de la aparición de una insuficiencia renal aguda como complicación de la rabiomólisis o por daño hepático (nefropatía por ácido biliar), cambios histológicos renales, como glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Los mecanismos por los cuales produce estos cambios son numerosos, pero, en resumen, se deben a:

▶ **REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL RENAL:** La activación del receptor androgénico aumenta la presión arterial renal, probablemente a través de la potenciación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) junto con la regulación al alza de la endotelina, mecanismos que están involucrados en la aparición y progresión de la enfermedad renal crónica. xxx

▶ **ENDOTELINA:** La activación del receptor androgénico puede potenciar la producción de endotelina de manera directa o indirecta (por activación de RAAS); la endotelina puede causar vasoconstricción y la promoción de la actividad mitogénica, y el papel de la endotelina en condiciones tales como la nefropatía diabética y la nefritis inmune, está bien estudiado, por lo que se sabe que esta vía está involucrada tanto en la fibrosis renal como en la lesión por isquemia-reperusión a través de los efectos locales y sistémicos de la endotelina.

Existen **varios tipos de Endotelinas**, pero generalmente estas son potentes agentes vasoconstrictores, provoca hipertrofia del músculo liso vascular (tejido no contráctil de los vasos sanguíneos), etcétera. xxx

► **ESTRÉS OXIDATIVO:** La activación del receptor androgénico juegan un rol muy importante debido a que incrementa la producción de especies reactiva de oxígeno, promoviendo así un mayor estrés oxidativo, y puede hacerlo tanto directa como indirectamente (por la activación de RAAS y endotelina). xxx

► **APOPTOSIS Y CITOQUINAS INFLAMATORIAS:** La apoptosis (muerte celular) es otro factor contribuyente en el desarrollo de la fibrosis renal y puede ser inducida por varias citocinas inflamatorias. Aquí, los andrógenos pueden inducir la apoptosis de las células tubulares renales al desencadenar una vía apoptótica dependiente de caspasa (familia de enzimas que intervienen en el proceso de apoptosis). Además, los andrógenos están involucrados en la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-1b (IL-1b) e interleucina-6 (IL-6), los cuales provocan inflamación renal, con la consecuente progresión a la ERC. Por otra parte, la administración exógena de andrógenos ha demostrado inducir la apoptosis de podocitos y glomerulosclerosis (se forma tejido cicatricial en el filtro del riñón, sería como echar pegamento en los agujeritos de un colador) en modelos experimentales. xxx

► **TOXICIDAD GLOMERULAR:** En 2010 Herlitz et al., realizó una recopilación de varios estudios de caso de varios culturistas que presentaban anomalías renales en la evaluación inicial, la media de edad era de 37 años y tras las biopsias, se encontró que presentaban FSGS, más de un 40% de atrofia tubular y fibrosis intersticial. De los siete pacientes con seguimientos a largo plazo, la interrupción de los esteroides anabólicos, junto con el uso de bloqueadores de la cascada RAAS y/o corticosteroides, produjo la mejora y/o estabilización de la creatinina sérica, la pérdida de peso y la reducción de la proteinuria (excreción de proteínas plasmáticas en orina, es un marcador muy importante que no solo ayuda a determinar la magnitud del daño renal, sino que además también produce daño renal por sí mismo, por lo que hay que reducirla al máximo).

Los autores plantearon la hipótesis de que la FSGS secundaria en los consumidores de AAS puede estar **relacionada con diferentes vías:** xxx

- ❖¹ **Un aumento en la masa corporal magra** que puede resultar en una hiperfiltración glomerular
- ❖² **Sobreexpresión de citocinas profibróticas y proapoptóticas**
- ❖³ **Inducción del estrés oxidativo**
- ❖⁴ **Regulación positiva de la cascada RAAS**

Además de estos mecanismos, otros factores, como una dieta hiperproteica (al aumentar el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular) y la hipertensión arterial (a través de la arterioesclerosis hipertensiva) pueden tener efectos adversos aditivos/sinérgicos sobre los glomérulos.

Desde entonces, **el número de casos dados** en la literatura médica de nefropatías asociadas al uso de AAS ha ido en aumento, pasando de ser un problema prácticamente desconocido, a ser una gran preocupación dentro de la comunidad médica.

SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS RENALES

Desgraciadamente, en cuanto a los problemas renales no hay solución, únicamente lo que se puede hacer es retrasar la evolución, pero en el caso del uso de AAS, no es tanto cuestión de si se va a producir o no, sino de cuánto tardará en un determinado caso.

⌋ El bloqueo masivo de la cascada RAAS descrita anteriormente con el uso de fármacos como los iECA, ARA-II, BRM, etcétera... suele funcionar bastante bien, sobre todo si se combina con una dieta baja en sodio; esto es debido a que si la ingesta de sodio supera los 2,5gr diarios, con el paso del tiempo estos fármacos comienzan a hacer cada vez menos efecto, hasta que llega un punto, en aproximadamente 6-12 meses, en los que dejan de hacer efecto por completo a nivel de protección renal.

PROTOCOLOS PRÁCTICOS

En el caso de querer atenuar al máximo posible los efectos secundarios derivados del uso de AAS, lo ideal es emplear una pequeña combinación de los fármacos anteriormente descritos de forma crónica o casi crónica como remedio profiláctico, un ejemplo que puede ser de utilidad a muchos puede ser el siguiente protocolo:

- ✘ 5mg de Ramipril
- ✘ 20mg de Telmisartán
- ✘ 100mg de Aspirina
- ✘ 10mg de Levadura de arroz rojo + 100mg de Coenzima Q10
- ✘ 1,25mg de Nebivolol

◀ *Aunque como todo*, dependerá mucho de la presentación del caso, historial del abuso de anabólicos, qué se quiere pautar, antecedentes familiares, etcétera; lo que hace prácticamente imposible el poder dar recomendaciones generales que valgan para todo el mundo.

REFE RENCIAS



1. Turillazzi E, Perilli G, Di Paolo M, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. Side effects of AAS abuse: an overview. *Mini Rev Med Chem.* 2011;11(5):374-389.
2. van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. Adverse health effects of anabolic- androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010;57(1):117-123.
3. Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1533-1543.
4. David K DE, Freud J, Laquer E. Über Krystallinisches männliches Hormon Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin Bereitetes Androsteron. *Zeit. Physiol. Chem.* 1935(233):281-282.
5. A W. Über die kunstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1935(16):912.
6. Fitzpatrick F. Where steroids were all the rage: A doctor's curiosity and a businessman's love of weightlifting set off a revolution in York. *Philadelphia Inquirer.* Philadelphia, PA; 2002.
7. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(4):644-651.
8. Fineschi V, Riezzo I, Centini F, et al. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *Int J Legal Med.* 2007;121(1):48-53.
9. Luke JL, Farb A, Virmani R, Sample RH. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *J Forensic Sci.* 1990;35(6):1441-1447.
10. Lyngberg KK. [Myocardial infarction and death of a body builder after using anabolic steroids]. *Ugeskr Laeger.* 1991;153(8):587-588.
11. Dickerman RD, Schaller F, Prather I, McConathy WJ. Sudden cardiac death in a 20-year-old bodybuilder using anabolic steroids. *Cardiology.* 1995;86(2):172-173.
12. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.* 2001;23(9):1355-1390.
13. Schulze JJ, Rane A, Ekstrom L. Genetic variation in androgen disposition: implications in clinical medicine including testosterone abuse. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(7):731-744.
14. Lombardo JA. Anabolic-androgenic steroids. *NIDA Res Monogr.* 1990;102:60-73.
15. 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(4):341-355.
16. Schroeder ET, Vallejo AF, Zheng L, et al. Six-week improvements in muscle mass and strength during androgen therapy in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(12):1586-1592.

17. Pope HG, Jr., Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(5):375-382.
18. Skarberg K, Nyberg F, Engstrom I. Multisubstance use as a feature of addiction to anabolic-androgenic steroids. *Eur Addict Res*. 2009;15(2):99-106.
19. Perry PJ, Lund BC, Deninger MJ, Kutscher EC, Schneider J. Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders: an internet survey of drug utilization. *Clin J Sport Med*. 2005;15(5):326-330.
20. Bergink EW, Geelen JA, Turpijn EW. Metabolism and receptor binding of nandrolone and testosterone under in vitro and in vivo conditions. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1985;271:31-37.
21. Rosano GM, Cornoldi A, Fini M. Effects of androgens on the cardiovascular system. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3 Suppl):32-38.
22. Ebenbichler CF, Sturm W, Ganzer H, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. *Atherosclerosis*. 2001;158(2):483-490.
23. Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, et al. Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *Eur J Prev Cardiol*.;20(2):195-201.
24. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG, Jr. Illicit anabolic-androgenic steroid use. *Horm Behav*.;58(1):111-121.
25. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol*. 15;106(6):893-901.
26. Glazer G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels. A literature review. *Arch Intern Med*. 1991;151(10):1925-1933.
27. Lenders JW, Demacker PN, Vos JA, et al. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. *Int J Sports Med*. 1988;9(1):19-23.
28. Baldo-Enzi G, Giada F, Zuliani G, et al. Lipid and apoprotein modifications in body builders during and after self-administration of anabolic steroids. *Metabolism*. 1990;39(2):203-208.
29. Tikkanen MJ, Nikkila EA. Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids. *Am Heart J*. 1987;113(2 Pt 2):562-567.
30. McNutt RA, Ferenchick GS, Kirlin PC, Hamlin NJ. Acute myocardial infarction in a 22-year-old world class weight lifter using anabolic steroids. *Am J Cardiol*. 1988;62(1):164.
31. Kennedy MC, Lawrence C. Anabolic steroid abuse and cardiac death. *Med J Aust*. 1993;158(5):346-348.
32. Furlanello F, Serdoz LV, Cappato R, De Ambroggi L. Illicit drugs and cardiac arrhythmias in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(4):487-494.
33. Lusetti M, Licata M, Silingardi E, Reggiani Bonetti L, Palmiere C. Pathological changes in anabolic androgenic steroid users. *J Forensic Leg Med*.2015;33:101-104.
34. Angell PJ, Ismail TF, Jabbour A, et al. Ventricular structure, function, and focal fibrosis in anabolic steroid users: a CMR study. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(5):921-928.
35. Di Bello V, Giorgi D, Bianchi M, et al. Effects of anabolic-androgenic steroids on weight-lifters' myocardium: an ultrasonic videodensitometric study. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(4):514-521.

36. Medei E, Marocolo M, Rodrigues Dde C, et al. Chronic treatment with anabolic steroids induces ventricular repolarization disturbances: cellular, ionic and molecular mechanism. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49(2):165-175.
37. Phillis BD, Abeywardena MY, Adams MJ, Kennedy JA, Irvine RJ. Nandrolone potentiates arrhythmogenic effects of cardiac ischemia in the rat. *Toxicol Sci.* 2007;99(2):605-611.
38. Clusin WT, Bristow MR, Karagueuzian HS, Katzung BG, Schroeder JS. Do calcium-dependent ionic currents mediate ischemic ventricular fibrillation? *Am J Cardiol.* 1982;49(3):606-612.
39. Karila TA, Karjalainen JE, Mantysaari MJ, Viitasalo MT, Seppala TA. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependant increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med.* 2003;24(5):337-343.
40. Payne JR, Kotwinski PJ, Montgomery HE. Cardiac effects of anabolic steroids. *Heart.* 2004;90(5):473-475.
41. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(4):353.
42. D'Andrea A, Caso P, Salerno G, et al. Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic misuse of anabolic androgenic steroids: a Doppler myocardial and strain imaging analysis. *Br J Sports Med.* 2007;41(3):149-155.
43. Sharma S. Athlete's heart--effect of age, sex, ethnicity and sporting discipline. *Exp Physiol.* 2003;88(5):665-669.
44. Hassan NA, Salem MF, Sayed MA. Doping and effects of anabolic androgenic steroids on the heart: histological, ultrastructural, and echocardiographic assessment in strength athletes. *Hum Exp Toxicol.* 2009;28(5):273-285.
45. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH, Gwathmey JK, Green GE, Schiebinger RJ. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation.* 1998;98(3):256-261.
46. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev.* 2003;24(3):313-340.
47. Climstein M, O'Shea P, Adams KJ, DeBeliso M. The effects of anabolic-androgenic steroids upon resting and peak exercise left ventricular heart wall motion kinetics in male strength and power athletes. *J Sci Med Sport.* 2003;6(4):387-397.
48. Kuhn CM. Anabolic steroids. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57:411-434.
49. Montisci M, El Mazloum R, Cecchetto G, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Sci Int.* 2012;217(1-3):e13-18.
50. Baumann S, Jabbour C, Huseynov A, Borggreffe M, Hagni D, Papavassiliu T. Myocardial scar detected by cardiovascular magnetic resonance in a competitive bodybuilder with longstanding abuse of anabolic steroids. *Asian J Sports Med.* 2014;5(4):e24058.
51. Urhausen A, Albers T, Kindermann W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart.* 2004;90(5):496-501.
52. Riebe D, Fernhall B, Thompson PD. The blood pressure response to exercise in anabolic steroid users. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(6):633-637.
53. Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):224-230.

54. Palatini P, Giada F, Garavelli G, et al. Cardiovascular effects of anabolic steroids in weight-trained subjects. *J Clin Pharmacol.* 1996;36(12):1132-1140.
55. Lane HA, Grace F, Smith JC, et al. Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(7):483-488.
56. De Piccoli B, Giada F, Benetton 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(4):408-412.
57. Hartgens F, Cheriex EC, Kuipers H. Prospective echocardiographic assessment of androgenic-anabolic steroids effects on cardiac structure and function in strength athletes. *Int J Sports Med.* 2003;24(5):344-351.
58. Krieg A, Scharhag J, Albers T, Kindermann W, Urhausen A. Cardiac tissue Doppler in steroid users. *Int J Sports Med.* 2007;28(8):638-643.
59. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med.* 1991;12(4):413-418.
60. Nottin S, Nguyen LD, Terbah M, Obert P. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* 2006;97(6):912-915.
61. Gheshlaghi F, Piri-Ardakani MR, Masoumi GR, Behjati M, Paydar P. Cardiovascular manifestations of anabolic steroids in association with demographic variables in body building athletes. *J Res Med Sci.* 2015;20(2):165-168.
62. Rockhold RW. Cardiovascular toxicity of anabolic steroids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1993;33:497-520.
63. Furstenberger C, Vuorinen A, Da Cunha T, et al. The anabolic androgenic steroid fluoxymesterone inhibits 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2- dependent glucocorticoid inactivation. *Toxicol Sci.* 126(2):353-361.
64. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;41(1):1-15.
65. Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW. Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. *Am J Physiol.* 1978;235(2):H242-246.
66. Johannsson G, Gibney J, Wolthers T, Leung KC, Ho KK. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3989-3994.
67. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1991-2001.
68. Freedman J, Glueck CJ, Prince M, Riaz R, Wang P. Testosterone, thrombophilia, thrombosis. *Transl Res.* 2015;165(5):537-548.
69. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism--results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost.* 2001;85(5):775-781.
70. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7655):1227-1231.
71. Death AK, McGrath KC, Sader MA, et al. Dihydrotestosterone promotes vascular cell adhesion molecule-1 expression in male human endothelial cells via a nuclear factor-kappaB - dependent pathway. *Endocrinology.* 2004;145(4):1889-1897.

72. Pamukcu B, Lip GY, Devitt A, Griffiths H, Shantsila E. The role of monocytes in atherosclerotic coronary artery disease. *Ann Med.*2010;42(6):394-403.
73. Ferenchick GS. Are androgenic steroids thrombogenic? *N Engl J Med.* 1990;322(7):476.
74. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism.*2014;63(8):989-994.
75. Glueck CJ, Richardson-Royer C, Schultz R, et al. Testosterone, thrombophilia, and thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):22-30.
76. Glueck CJ, Richardson-Royer C, Schultz R, et al. Testosterone therapy, thrombophilia-hypofibrinolysis, and hospitalization for deep venous thrombosis-pulmonary embolus: an exploratory, hypothesis-generating study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(3):244-249.
77. Glueck CJ, Bowe D, Valdez A, Wang P. Thrombosis in three postmenopausal women receiving testosterone therapy for low libido. *Womens Health (Lond).* 2013;9(4):405-410.
78. Glueck CJ, Goldenberg N, Budhani S, et al. Thrombotic events after starting exogenous testosterone in men with previously undiagnosed familial thrombophilia. *Transl Res.* 2011;158(4):225-234.
79. Pandit RS, Glueck CJ. Testosterone, anastrozole, factor V Leiden heterozygosity and osteonecrosis of the jaws. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(3):286-288.
80. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1271-1279.
81. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3469-3478.
82. Sjoqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *Lancet.* 2008;371(9627):1872-1882.
83. Gralnick HR, Rick ME. Danazol increases factor VIII and factor IX in classic hemophilia and Christmas disease. *N Engl J Med.* 1983;308(23):1393-1395.
84. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation.* 1995;91(11):2742-2747.
85. Ferenchick GS. Anabolic/androgenic steroid abuse and thrombosis: is there a connection? *Med Hypotheses.* 1991;35(1):27-31.
86. Lippi G, Banfi G. Doping and thrombosis in sports. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(8):918-928.
87. Youssef MY, Alqallaf A, Abdella N. Anabolic androgenic steroid-induced cardiomyopathy, stroke and peripheral vascular disease. *BMJ Case Rep.*2011.
88. Eftychiou C, Antoniadis L, Makri L, et al. Homocysteine levels and MTHFR polymorphisms in young patients with acute myocardial infarction: a case control study. *Hellenic J Cardiol.* 2012;53(3):189-194.
89. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997;337(4):230-236.
90. van Guldener C, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(3):281-289.
91. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood.* 1990;75(4):895-901.

92. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG. Homocysteine and oxidative stress. *Amino Acids*. 2003;25(3-4):409-417.
93. Sultan C, Gobinet J, Terouanne B, et al. [The androgen receptor: molecular pathology]. *J Soc Biol*. 2002;196(3):223-240.
94. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwege P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl*. 2016;26:2.
95. O'Sullivan AJ, Kennedy MC, Casey JH, Day RO, Corrigan B, Wodak AD. Anabolic-androgenic steroids: medical assessment of present, past and potential users. *Med J Aust*. 2000;173(6):323-327.
96. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl*. 2012;33(4):515-528.
97. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES, Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol*. 2012;187(3):973-978.
98. Jarow JP, Lipshultz LI. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Sports Med*. 1990;18(4):429-431.
99. Coward RM, Rajanahally S, Kovac JR, Smith RP, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. *J Urol*. 2013;190(6):2200-2205.
100. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med*. 2004;34(8):513-554.
101. Cohen J, Collins R, Darkes J, Gwartzney D. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007;4:12.
102. Shokri S, Aitken RJ, Abdolvahabi M, et al. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone decanoate increase apoptosis in spermatogenic cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(4):324-330.
103. Grockett BH, Ahmad N, Warren DW. The effects of an anabolic steroid (oxandrolone) on reproductive development in the male rat. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992;126(2):173-178.
104. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet*. 2006;367(9520):1412-1420.
105. Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, et al. Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1774-1783.
106. Nieschlag E, Vorona E. Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):R47-58.
107. Garevik N, Strahm E, Garle M, et al. Long term perturbation of endocrine parameters and cholesterol metabolism after discontinued abuse of anabolic androgenic steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;127(3-5):295-300.
108. Moretti E, Collodel G, La Marca A, Piomboni P, Scapigliati G, Baccetti B. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(5):195-198.
109. Kovac JR, Scovell J, Ramasamy R, et al. Men regret anabolic steroid use due to a lack of comprehension regarding the consequences on future fertility. *Andrologia*. 2015;47(8):872-878.

110. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril*. 2003;79 Suppl 3:1659-1661.
111. de la Torre Abril L, Ramada Benlloch F, Sanchez Ballester F, et al. Management of male sterility in patients taking anabolic steroids. *Arch Esp Urol*. 2005;58(3):241-244.
112. Neri M, Bello S, Bonsignore A, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. *Mini Rev Med Chem*. 2011;11(5):430-437.
113. Patil JJ, O'Donohoe B, Loyden CF, Shanahan D. Near-fatal spontaneous hepatic rupture associated with anabolic androgenic steroid use: a case report. *Br J Sports Med*. 2007;41(7):462-463.
114. Bond P, Llewellyn W, Van Mol P. Anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity. *Med Hypotheses*. 2016;93:150-153.
115. Evans NA. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. *Am J Sports Med*. 2004;32(2):534-542.
116. Scott MJ, 3rd, Scott AM. Effects of anabolic-androgenic steroids on the pilosebaceous unit. *Cutis*. 1992;50(2):113-116.
117. Zomorodian K, Rahimi MJ, Taheri M, et al. The cutaneous bacterial microflora of the bodybuilders using anabolic-androgenic steroids. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;8(1):e12269.
118. Friedman O, Arad E, Ben Amotz O. Body Builder's Nightmare: Black Market Steroid Injection Gone Wrong: a Case Report. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(9):e1040.
119. Hughes M, Ahmed S. Anabolic androgenic steroid induced necrotising myopathy. *Rheumatol Int*. 2011;31(7):915-917.
120. Farkash U, Shabshin N, Pritsch Perry M. Rhabdomyolysis of the deltoid muscle in a bodybuilder using anabolic-androgenic steroids: a case report. *J Athl Train*. 2009;44(1):98-100.
121. Hsieh CY, Chen CH. Rhabdomyolysis and pancreatitis associated with coadministration of danazol 600 mg/d and lovastatin 40 mg/d. *Clin Ther*. 2008;30(7):1330-1335.
122. Braseth NR, Allison EJ, Jr., Gough JE. Exertional rhabdomyolysis in a body builder abusing anabolic androgenic steroids. *Eur J Emerg Med*. 2001;8(2):155-157.
123. Flores A, Nustas R, Nguyen HL, Rahimi RS. Severe Cholestasis and Bile Acid Nephropathy From Anabolic Steroids Successfully Treated With Plasmapheresis. *ACG Case Rep J*. 2016;3(2):133-135.
124. van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int*. 2013;84(1):192-197.
125. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(1):163-172.
126. Pendergraft WF, 3rd, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(11):1996-2005.
127. Metcalfe PD, Leslie JA, Campbell MT, Meldrum DR, Hile KL, Meldrum KK. Testosterone exacerbates obstructive renal injury by stimulating TNF-alpha production and increasing proapoptotic and profibrotic signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(2):E435-443.
128. Verzola D, Gandolfo MT, Salvatore F, et al. Testosterone promotes apoptotic damage in human renal tubular cells. *Kidney Int*. 2004;65(4):1252-1261.
129. Chen YF, Naftilan AJ, Oparil S. Androgen- dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension*. 1992;19(5):456-463.

130. Ellison KE, Ingelfinger JR, Pivor M, Dzau VJ. Androgen regulation of rat renal angiotensinogen messenger RNA expression. *J Clin Invest.* 1989;83(6):1941-1945.
131. Alexander BT, Cockrell KL, Rinewalt AN, Herrington JN, Granger JP. Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(5):R1388-1392.
132. Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, Fortepiani LA, Granger JP. Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(5):F941-948.
133. Pope HG, Kanayama G, Ionescu-Pioggia M, Hudson JI. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians. *Addiction.* 2004;99(9):1189-1194.
134. Molero Y, Gripenberg J, Bakshi AS. Effectiveness and implementation of a community-based prevention programme targeting anabolic androgenic steroid use in gyms: study protocol of a quasi-experimental control group study. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2016; 8:36.
135. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):502-521.
136. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(3):199-211.
137. Daher EF, Júnior GBS, Queiroz AL, Ramos LM, Santos SQ, Barreto DM, Guimarães AAC, Barbosa CA, Franco LM, Patrocínio RM. Acute kidney injury due to anabolic steroid and vitamin supplement abuse: report of two cases and a literature review. *Int Urol Nephrol.* 2009;41:717-23.
138. Libório AB, Nasseralla JC, Gondim AS, Daher EF. The case of renal failure in a bodybuilder athlete. *Kidney Int.* 2014;85:1247-8.
139. Almkhatar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in bodybuilders. *Clin Kidney J.* 2015;8:415-9.
140. Tabatabaee SM, Elahi R, Savaj S. Bile cast nephropathy due to cholestatic jaundice after using stanozolol in 2 amateur bodybuilders. *Iran J Kidney Dis.* 2015:9.
141. Alkhunaizi AM, ElTigani MA, Rabah RS, Nasr SH. Acute bile nephropathy secondary to anabolic steroids. *Clin Nephrol.* 2016;85:121-6.
142. Tsuji S, Sugiura M, Tsutsumi S, Yamada H. Sex differences in the excretion levels of traditional and novel urinary biomarkers of nephrotoxicity in rats. *J Toxicol Sci.* 2017;42:615-27.
143. Schaefer F, Mehls O, Ritz E. New insights into endocrine disturbances of chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1991;18:169-73
144. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C, Bargman JM. Role of testosterone in the pathogenesis, progression, prognosis and comorbidity of men with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2014;18:220-30.
145. Metcalfe PD, Leslie JA, Campbell MT, Meldrum DR, Hile KL, Meldrum KK. Testosterone exacerbates obstructive renal injury by stimulating TNF- α production and increasing proapoptotic and profibrotic signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294:E435-43.
146. Quan A, Chakravarty S, Chen J-K, Chen J-C, Loleh S, Saini N, Harris RC, Capdevila J, Quigley R. Androgens augment proximal tubule transport. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2004;287:F452-9.
147. Alexander BT, Cockrell KL, Rinewalt AN, Herrington JN, Granger JP. Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *Am J Phys Regul Integr Comp Phys.* 2001;280: R1388-92.

148. Song J, Eyster KM, Kost CK, Kjellsen B, Martin DS. Involvement of protein kinase C-CPI-17 in androgen modulation of angiotensin II-renal vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2010;85:614–21.
149. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Kandabashi T, Satoh S, Hiroki J, Kaibuchi K, Takeshita A. Involvement of rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. *FASEB J.* 2001;15:1062–4.
150. Liu B, Ely D. Testosterone increases: sodium reabsorption, blood pressure, and renal pathology in female spontaneously hypertensive rats on a high sodium diet. *Adv Pharmacol Sci.* 2011;2011.
151. Loh SY, Giribabu N, Gholami K, Salleh N. Effects of testosterone on mean arterial pressure and aquaporin (AQP)-1, 2, 3, 4, 6 and 7 expressions in the kidney of orchidectomized, adult male Sprague-Dawley rats. *Arch Biochem Biophys.* 2017;614:41–9.
152. Svartberg J. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome. *Int J Impot Res.* 2007;19:124–8.
153. Svartberg J, von Muhlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso study. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:65–71.
154. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3844–53.
155. Kalk P, Thöne-Reineke C, Schwarz A, Godes M, Bauer C, Pfab T, Hocher B. Renal phenotype of ET-1 transgenic mice is modulated by androgens. *Eur J Med Res.* 2009;14:55.
156. Guan Z, VanBeusecum JP, Inscho EW. Endothelin and the renal microcirculation. *Semin Nephrol.* 2015;35:145–55.
157. Agarwal R. Chronic kidney disease is associated with oxidative stress independent of hypertension. *Clin Nephrol.* 2004;61:377–83.
158. Cho MH, Jung K-J, Jang H-S, Kim JI, Park KM. Orchiectomy attenuates kidney fibrosis after ureteral obstruction by reduction of oxidative stress in mice. *Am J Nephrol.* 2011;35:7–16.
159. Verzola D, Villaggio B, Procopio V, Gandolfo MT, Gianiorio F, Famà A, Tosetti F, Traverso P, Deferrari G, Garibotto G. Androgen-mediated apoptosis of kidney tubule cells: role of c-Jun amino terminal kinase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;387:531–6.
160. D'agostino P, Milano S, Barbera C, Bella G, Rosa M, Ferlazzo V, Farruggio R, Miceli D, Miele M, Castagnetta L. Sex Hormones Modulate Inflammatory Mediators Produced by Macrophages. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:426–9.
161. Li Z, Danis V, Brooks P. Effect of gonadal steroids on the production of IL-1 and IL-6 by blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;11: 157–62.
162. Gornstein RA, Lapp CA, Bustos-Valdes SM, Zamorano P. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 1999;70:604–9.
163. Culig Z. Androgen receptor cross-talk with cell signalling pathways. *Growth Factors.* 2004;22:179–84.
164. Delfino FJ, Boustead JN, Fix C, Walker WH. NF- κ B and TNF- α stimulate androgen receptor expression in Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;201:1–12.
165. Doublier S, Lupia E, Catanuto P, Periera-Simon S, Xia X, Korach K, Berho M, Elliot SJ, Karl M. Testosterone and 17 β -estradiol have opposite effects on podocyte apoptosis that precedes glomerulosclerosis in female estrogen receptor knockout mice. *Kidney Int.* 2011;79:404–13.
166. Hall YN, Fuentes EF, Chertow GM, Olson JL. Race/ethnicity and disease severity in IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2004;5:10.

167. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Yoshimura K, Terai A. Risk factors for renal cysts. *BJU Int.* 2004;93:1300–2.
168. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, Ilstrup DM, Chu C-P. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int.* 1988;33:708–15.
169. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, Giampietro O, Navalesi R, Nosadini R, Rigamonti G, Spezia R, Crepaldi G, Group IMS. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: the Italian microalbuminuria study. *Diabetologia.* 1994;37:1015–24.
170. Maric C, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Groop P-H, Group FS. Association between testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels in men with type 1 diabetes with nephropathy. *Steroids.* 2010;75:772–8.
171. Manigrasso MB, Sawyer RT, Marbury DC, Flynn ER, Maric C. Inhibition of estradiol synthesis attenuates renal injury in male streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2011;301:F634–40.
172. Manigrasso MB, Sawyer RT, Hutchens ZM, Flynn ER, Maric-Bilkan C. Combined inhibition of aromatase activity and dihydrotestosterone supplementation attenuates renal injury in male streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2012;302:F1203–9.
173. Xu Q, Prabhu A, Xu S, Manigrasso MB, Maric C. Dose-dependent effects of dihydrotestosterone in the streptozotocin-induced diabetic rat kidney. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2009;297:F307–15.
174. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, Colvin RB, D'Agati VD. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:163–72.
175. Harrington P, Ali G, Chan A. The development of focal segmental glomerulosclerosis secondary to anabolic steroid abuse. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0720114531.
176. Turillazzi E, Perilli G, Di Paolo M, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. Side effects of AAS abuse: an overview. *Mini Rev Med Chem.* 2011;11:374–89.

EL MÁS FUERTE DEL CEMENTERIO: CARLOS MEJÍAS

×

UN DISEÑO