

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

***Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida***

**“EFECTOS DE LOS ESTEROIDES
ANABOLIZANTES ANDROGÉNICOS EN LA
CALIDAD SEMINAL”**

Autor: Paloma de Ana Linares

Tutores: Mónica Martínez Burgos y José Rivera Torres

Alcobendas, Septiembre 2022

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
PALABRAS CLAVE.....	3
ABSTRACT.....	4
KEYWORDS.....	4
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	8
MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	10
Fisiopatología.....	11
Efectos secundarios.....	13
Tratamiento.....	17
DISCUSIÓN / ARGUMENTACIÓN CRÍTICA.....	20
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

RESUMEN

En las últimas décadas, el abuso de esteroides anabolizantes androgénicos se ha extendido desde el uso restringido a grupos de culturistas profesionales hasta el uso ilícito generalizado entre hombres jóvenes deportistas que pretenden mejorar su apariencia física. Estos esteroides tienen la ventaja de que son sencillos de encontrar en Internet a precios reducidos, lo que favorece su consumo en la sociedad. Estas sustancias son autoadministradas por hombres deportistas mezclando distintos tipos tanto orales como inyectables, en dosis no definidas, durante periodos de tiempo determinado llamados ciclos.

Los esteroides anabolizantes androgénicos tienen dos tipos de efectos: estrogénicos, que ayudan al aumento de la masa muscular, y los androgénicos o virilizantes que son perjudiciales tras su abuso. Por ello, se intenta maximizar los efectos estrogénicos modificando la composición de los esteroides y disminuyendo los efectos virilizantes.

Desafortunadamente, el consumo de esteroides anabólicos se asocia comúnmente con un deterioro en la función reproductiva masculina a través de diferentes patologías. El efecto secundario más frecuente que conlleva el consumo de estas sustancias es el hipogonadismo hipogonadotrópico, que puede derivar en infertilidad a través de distintas vías. Esta infertilidad es provocada por una disminución de las hormonas sexuales masculinas debido a un daño producido en el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, que conlleva un deterioro en el proceso espermatogénico por la falta de testosterona intratesticular, atrofia testicular, disminución de la libido, y otros muchos problemas sexuales. Adicionalmente, también afectan a la salud pudiendo provocar hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, depresión, hipertensión, entre otras patologías.

La mayoría de estos efectos secundarios suelen ser pasajeros y tratables, pero en algunos casos pueden llegar a ser permanentes y conllevar alteraciones persistentes en el aparato reproductor masculino.

PALABRAS CLAVE

Andrógenos, efectos secundarios, esteroides anabolizantes androgénicos, hipogonadismo hipogonadotrópico, infertilidad.

ABSTRACT

Over last decades, the abuse of anabolic androgenic steroids has spread from a restricted use of professional bodybuilders groups to a widespread illicit use among young male athletes who are seeking to improve their physical appearance by artificially enlarging their muscles. These anabolic steroids have the advantage of being easily found on the Internet, which added to their affordable price, facilitates their consumption in society. These substances are self-administered by male athletes mixing different types of both, oral and injectable anabolic steroids, in undefined doses during certain periods of time called cycles.

Anabolic-androgenic steroids have two types of effects: estrogenic effects, helping to increase muscle mass, and androgenic or virilizing effects, harmful in high doses. Therefore, attempts are made to maximize estrogenic effects by modifying the composition of steroids and decrease the virilizing effects.

Unfortunately, the consumption of anabolic steroids is commonly associated with different transitory and persistent pathologies that affect male reproductive function. The most common side effect associated with its consumption is anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism, which can lead to infertility through different pathways. This infertility is caused by a decrease in male sex hormones, due to the hypothalamic-pituitary-gonadal axis damage, which leads to a deterioration in the spermatogenic process due to the lack of intratesticular testosterone, testicular atrophy, decreased libido, and many other sexual problems. Regardless, anabolic androgenic steroids also affect health and can cause hepatotoxicity, cardiotoxicity, depression and hypertension, among other pathologies.

Most of these side effects are usually temporary and treatable, however, in some cases they can become permanent and lead to persistent changes in the male reproductive system.

KEYWORDS

Androgens, side effects, anabolic androgenic steroids, hypogonadotropic hypogonadism, infertility.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ASIH	Hipogonadismo hipogonadotrópico inducido por esteroides anabólicos
EAA	Esteroides anabolizantes androgénicos
FISH	Hibridación de fluorescencia <i>in situ</i>
FSH	Hormona foliculoestimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
hCG	Gonadotropina coriónica humana
LH	Hormona luteinizante
PDE5i	Inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5
SERM	Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos
WADA	World Anti-Doping Agency

INTRODUCCIÓN

Los esteroides anabólicos o esteroides anabolizantes androgénicos (EAA) son derivados sintéticos de la testosterona que ayudan a aumentar artificialmente la masa muscular y las capacidades físicas de los deportistas. Surgieron en 1935 en forma de metiltestosterona y desde ese momento han sido utilizados como fármacos terapéuticos para tratar distintas patologías como la deficiencia de testosterona, osteoporosis, caquexia, pubertad retrasada, u otras enfermedades que conllevan la pérdida de masa muscular como el sida o el cáncer [1].

Los esteroides anabólicos son capaces de actuar sobre el receptor de andrógenos quemando grasa corporal y potenciando el rendimiento atlético. Por ello, estas sustancias son cada vez más utilizadas en la sociedad con un uso no médico, especialmente en hombres deportistas con fines estéticos y ergogénicos, mientras que inicialmente eran únicamente consumidas por culturistas y deportistas profesionales como atletas olímpicos. Actualmente, los esteroides anabolizantes androgénicos están incluidos en la lista de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos y de métodos no reglamentarios de dopaje en el deporte, regulado por la World Anti-Doping Agency (WADA) a nivel mundial, ya que pueden modificar los resultados de las competiciones.

La prevalencia general del uso de EAA en hombres estadounidenses se estima que es del 3% al 4.2%, y entre los asistentes masculinos al gimnasio es del 15% al 30%. Además, dos de cada tres consumidores de esteroides anabolizantes androgénicos en Estados Unidos utilizan estas sustancias con fines estéticos, sin ser culturistas ni deportistas profesionales, mientras que el porcentaje restante lo usan con fines exclusivamente terapéuticos [2]. Sin embargo, la prevalencia del uso en mujeres es únicamente del 1.6% [3].

Internet es la forma más popular para obtener los esteroides anabólicos, ya que se encuentran a la venta diferentes andrógenos sintéticos y otras sustancias auxiliares como la creatina, que aumenta la masa muscular y mejora el rendimiento atlético. Los consumidores de EAA generalmente eligen los distintos tipos de esteroides y los protocolos basándose en experiencias de otros compañeros de gimnasio, por lo que existen variaciones en la composición de las dosis, cantidades y duración del tratamiento. Además, estos hombres tienden a experimentar, aumentando frecuentemente la dosis de esteroides y la duración del uso a medida que pasan los ciclos.

Tradicionalmente, los esteroides anabolizantes androgénicos se clasifican en tres categorías según su forma de administración [4,5]. Los EAA orales suelen tener vidas medias cortas, lo

que conlleva varias dosis diarias para mantener los niveles sanguíneos adecuados. Algunos de los esteroides anabólicos orales más conocidos son el estanozolol, la oxandrolona, la metiltestosterona, la metandienona y otros. Los EAA parenterales, que se administran atravesando una o más capas de la piel, tienen una vida media más larga y una tasa de absorción más lenta, se utilizan para evitar la toxicidad hepática que conlleva el primer paso del metabolismo de los esteroides orales, e incluyen la testosterona, la nandrolona, la boldenona o la trembolona. Otra forma de administración de los EAA es el uso tópico, en forma de geles o pomadas que son absorbidas por la dermis, cuyo periodo de vida media es corto y pueden producir alteraciones cutáneas. Los esteroides anabólicos más utilizados por los consumidores de EAA son la testosterona y la trembolona, respectivamente.

Se suelen combinar diferentes agentes tanto orales como inyectables autoadministrados en altas dosis durante “ciclos” que tienen una duración de uno a cuatro meses aproximadamente. Este consumo cíclico de esteroides anabólicos consiste en la toma de varias dosis en periodos de tiempo concretos, seguidos de un tiempo de descanso en el que se suspende el consumo de EAA para recuperar el equilibrio hormonal natural y disminuir los efectos secundarios debido a la sobrecarga de andrógenos. Dado que la fuerza y la masa muscular disminuyen después de la interrupción de EAA, son necesarios ciclos múltiples para mantener o aumentar aún más la masa muscular ganada.

Lamentablemente, el uso de esteroides anabolizantes androgénicos conlleva efectos secundarios significativos, incluyendo hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, policitemia, dislipemia, hipertensión, depresión, ginecomastia, atrofia testicular e infertilidad [6]. La infertilidad causada por el abuso de estos derivados suele ser consecuencia de un hipogonadismo inducido por esteroides anabólicos (ASIH), y teniendo en cuenta su creciente prevalencia, se está convirtiendo en un tema de gran preocupación. Los datos de un estudio retrospectivo en 2013 sobre una población de 382 hombres hipogonadales mostraron que 80 pacientes, es decir, el 20.9% de hombres con hipogonadismo presentaban una exposición anterior a EAA [7]. La mayoría de estos efectos secundarios suelen ser leves y pasajeros, como el hipogonadismo hipogonadotrópico, pero en algunos casos pueden llegar a ser permanentes y conllevar alteraciones persistentes en el aparato reproductor masculino, como el deterioro testicular primario.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es analizar en base a una revisión bibliográfica los efectos perjudiciales que provoca el abuso de esteroides anabolizantes androgénicos sobre la calidad seminal, además de analizar las alteraciones que pueden provocar los efectos secundarios de los esteroides anabólicos en la función reproductiva masculina.

Como objetivo secundario el presente trabajo pretende estudiar los diferentes tipos de tratamiento para la infertilidad provocada por estos compuestos y su eficiencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura publicada sobre los efectos de los esteroides anabolizantes androgénicos en la función reproductiva masculina utilizando la base de datos PubMed para los artículos publicados desde los primeros estudios en 1997 hasta las revisiones más actuales sobre el tema en 2021. Para ello se han utilizado términos de búsqueda como “esteroides anabólicos”, “infertilidad” o “hipogonadismo”.

RESULTADOS

Los andrógenos son hormonas sexuales que ejercen dos tipos de efectos en el organismo masculino: efectos androgénicos y efectos anabólicos.

La testosterona, como principal andrógeno, produce efectos androgénicos o virilizantes en el cuerpo masculino para desarrollar las características masculinas secundarias en la pubertad, como el patrón del crecimiento del vello, el desarrollo de los órganos reproductores masculinos, la maduración de los espermatozoides y el control de la libido entre otras funciones, por lo que son esenciales para la fertilidad y la función sexual masculina [8]. Para realizar estos efectos, la testosterona, que es el esteroide anabolizante androgénico por excelencia, se une a receptores de andrógenos situados en tejidos diana, como los órganos reproductores masculinos, que son estimulados por esta hormona y se reduce a su metabolito potencial, la dihidrotestosterona a través de la enzima 5α -reductasa [Figura 1].

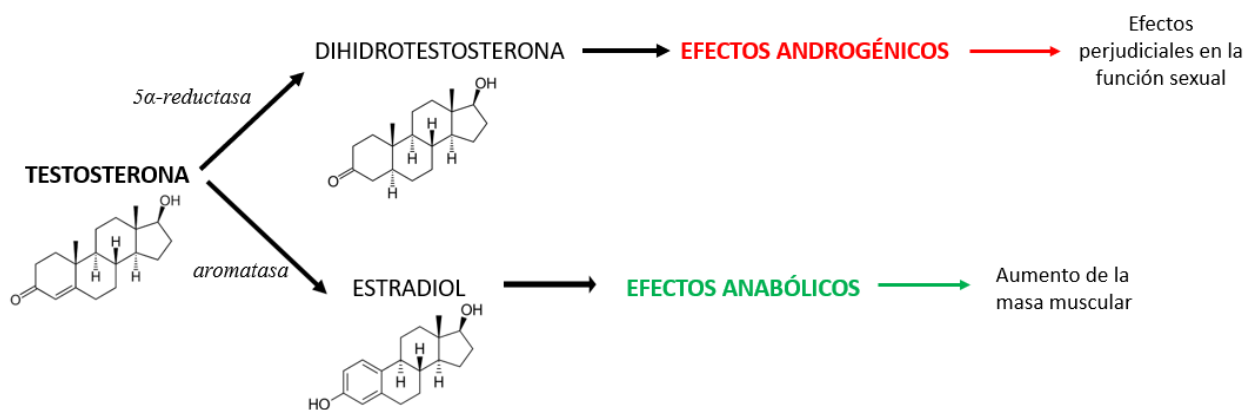


Figura 1. Metabolismo de la testosterona y sus efectos.

Por otra parte, los andrógenos pueden además ejercer efectos anabólicos o estrogénicos. La testosterona al aromatizarse a estradiol a través de la enzima aromatasa, aumenta el tamaño de la masa muscular, el metabolismo óseo y la síntesis de colágeno y proteínas, siendo el resultado buscado por los hombres que consumen EAA [Figura 1].

El incremento de volumen y masa muscular que se consigue es debido a los aumentos de tamaño dependientes de la concentración de testosterona en las áreas transversales de las fibras musculares de tipo I y II y en el número de mionúcleos, que son los motores sintéticos de las fibras musculares [9]. Esto conlleva hipertrofia muscular, es decir, no aumenta el número de fibras musculares, sino el tamaño de estas. En el músculo esquelético los mioblastos se convierten en células musculares esqueléticas que aumentan el número de núcleos, la cantidad

de citoplasma, actina y miosina, adquiriendo un tamaño mayor. Estos efectos anabólicos por los altos niveles de estradiol son responsables de una serie de efectos secundarios como la retención de líquidos y proliferación del tejido glandular mamario [10].

La testosterona tiene una proporción androgénica-anabólica 1:1, y por ello se han realizado alteraciones en su estructura para prevenir su reducción con la intención de maximizar los efectos anabólicos, consiguiendo aumentar el tejido muscular, y minimizar los androgénicos para evitar efectos perjudiciales en la función sexual [Figura 1]. Sin embargo, a día de hoy este objetivo de mejorar la relación beneficio-daño de los esteroides no se ha conseguido en los derivados sintéticos de la testosterona, ya que todos los EAA administrados en dosis altas y durante un periodo largo de tiempo producen efectos virilizantes en el cuerpo masculino.

Los niveles normales masculinos de testosterona en plasma rondan los 300-1000 ng/dL, y los efectos androgénicos negativos generalmente se dan cuando existen niveles suprafisiológicos de esta hormona, superando los 1000 ng/dL [10]. Para alcanzar esta concentración de testosterona se requieren dosis semanales de 300 mg o más, aunque la dosis media habitual que se autoadministran los hombres que consumen EAA es de casi los 1000 mg semanales, con un rango entre 250 a 3200 mg. Sin embargo, la dosis semanal varía enormemente entre los consumidores de esteroides anabólicos, y es una dosis suprafisiológica ya que la dosis recomendada para tratar médicamente enfermedades como el hipogonadismo masculino no debe exceder los 100 mg.

Adicionalmente, los hombres que abusan de esteroides anabólicos suelen tomar una serie de anabolizantes naturales o suplementos alimenticios para estimular la producción endógena de hormonas que incrementan el crecimiento muscular, como son la insulina para el aumento de peso, la tiroxina para perder grasa, las anfetaminas como estimulantes previos al entrenamiento, la hormona del crecimiento como constructora de músculo, la creatina y otros [11].

Fisiopatología

El consumo de esteroides anabolizantes androgénicos conlleva una supresión de la retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal debida a una inhibición de la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y una disminución consecuente de la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) [Figura 2]. Estas hormonas sexuales son importantes a nivel testicular ya que la LH

interacciona con los receptores de membrana de las células de Leydig provocando la liberación de testosterona, y la FSH actúa sobre las células de Sertoli promoviendo la espermatogénesis e inhibiendo la apoptosis de células germinales. Las concentraciones de estas dos gonadotropinas se regulan por mecanismos clásicos de retroalimentación negativa: la testosterona producida inhibe al eje gonadal a un doble nivel puesto que reduce la secreción hipofisaria de gonadotropinas y también los pulsos hipotalámicos de GnRH. Es decir, la administración exógena de EAA induce una retroalimentación negativa en el eje hipotalámico-hipofisario impidiendo la secreción de LH y FSH.

Todo esto da como resultado un hipogonadismo hipogonadotrópico inducido por esteroides anabólicos (ASIH), y el déficit de LH provoca una disminución de la síntesis de testosterona en las células de Leydig en el testículo necesaria para el proceso espermatogénico.

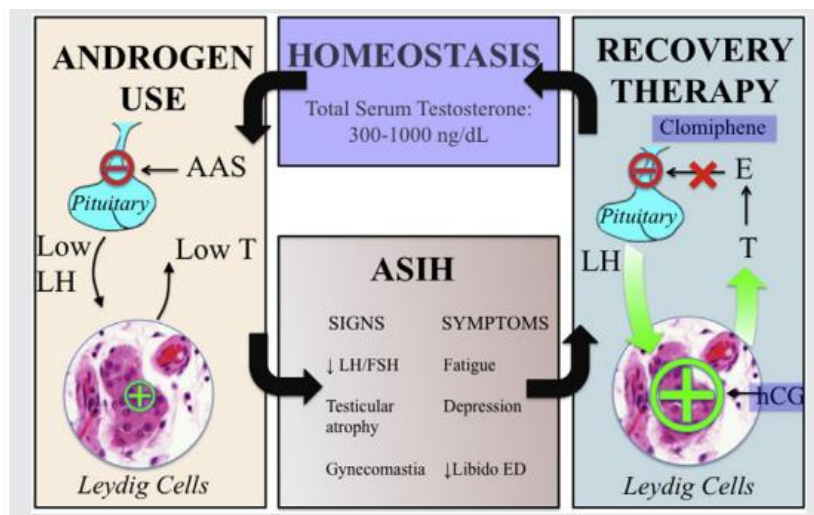


Figura 2. Fisiopatología de los EAA-ASIH y mecanismo de acción de la terapia de recuperación. Rahnema. Anabolic steroid-induced hypogonadism. Fertil Steril 2014.

La duración de la supresión de la retroalimentación de este eje es muy variable, por lo que la sintomatología también lo es, dependiendo del tipo de esteroides utilizados, las cantidades, y la duración de los ciclos. Además, también existe una variabilidad intraindividual de la cinética de respuesta del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y se sugiere que los hombres más jóvenes son capaces de recuperar la secreción pulsátil de GnRH más rápidamente que los hombres de mayor edad. Es posible que las duraciones más cortas de los tratamientos y las dosis más bajas de esteroides estén asociadas también con una recuperación más rápida del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal después del consumo de EAA. Además, los esteroides

anabólicos orales tienen una vida media mucho más corta y se espera que la recuperación del eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal sea mucho más rápida en este caso [6].

Efectos secundarios

El ASIH suele generar los siguientes signos y síntomas especialmente en el periodo posterior al ciclo: disminución de la concentración gonadotropinas (LH y FSH) que conlleva una concentración disminuida de testosterona endógena, pudiendo causar atrofia testicular, ginecomastia, fatiga, depresión, pérdida de la libido, disfunción sexual, alopecia, retención de líquidos, acné, y enfermedades hepáticas, renales y cardiovasculares. La disfunción sexual estuvo presente en el 25% de los consumidores de EAA [6].

Los tipos de esteroides anabolizantes androgénicos utilizados contribuyen de manera única a la fisiopatología de la disfunción sexual inducida por estos. La disfunción eréctil y la falta de libido son los signos más comunes en los hombres que abusan de estas sustancias.

Los esteroides anabolizantes androgénicos pueden conllevar una feminización provocando la aparición de caracteres secundarios femeninos en hombres por el desequilibrio de las hormonas sexuales. Un ejemplo muy frecuente es la ginecomastia, que es debida a un aumento sostenido en los niveles de andrógenos durante un largo periodo de tiempo, ya que incrementa la aromatización de la testosterona a estradiol. Ese estradiol es responsable del crecimiento y desarrollo del tejido mamario ya que es un estrógeno, una hormona sexual esteroidea femenina. Un estudio en pacientes con alto consumo de EAA muestra que el 52% de los hombres presenta este agrandamiento doloroso de los senos, por lo que es una complicación muy común entre los usuarios de esteroides anabólicos en el periodo posterior al ciclo. Por ello, ante un paciente con hábitos deportistas y que padece ginecomastia, se podría sospechar el consumo de anabolizantes, que suele consistir en inyecciones intramusculares de estanozolol y nandrolona, alternando con dosis orales de danazol y mesterolona. Afortunadamente, después de la supresión del consumo de esteroides anabólicos, y el tratamiento con dosis orales de 10 mg cada 12 horas de tamoxifeno durante un periodo de 6 meses se logra una alta tasa de remisión en función del tiempo de duración de la ginecomastia y del tamaño de esta. Concretamente un 80% de los pacientes tratados logran una reducción parcial o total de la ginecomastia incluso en los primeros tres meses de tratamiento, y si no se consigue la remisión, se plantea la cirugía como tratamiento opcional [12].

El consumo de esteroides anabolizantes androgénicos es una causa común de infertilidad masculina causada por la supresión del eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal con la consecuente disminución hormonal de testosterona. Es necesaria una concentración adecuada de testosterona intratesticular para que se produzca correctamente la espermatogénesis, lo que no puede lograrse mediante la administración oral o parenteral de andrógenos, por lo que los hombres que consumen EAA suelen presentar azoospermia, oligospermia y alteraciones en la morfología y motilidad de los espermatozoides [13].

Esto es debido al aumento de la concentración de testosterona en sangre con el consumo de esteroides anabolizantes, que provoca una supresión de la producción de testosterona por parte de las células de Leydig, lo que dará como resultado un bloqueo continuo de la producción espermática [Figura 3]. Por ello, el conteo de espermatozoides en una muestra de semen está relacionado con las concentraciones plasmáticas de testosterona.

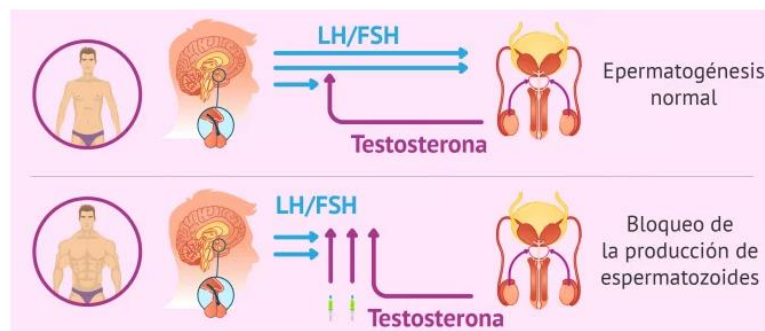


Figura 3. Bloqueo de la espermatogénesis por esteroides anabolizantes. Reproducciónasistida.org. 2018.

La espermatogénesis es el proceso por el cual se desarrollan los espermatozoides, y tiene lugar en los testículos, más concretamente en los túbulos seminíferos, que tienen en su base epitelial las espermatogonias. Las espermatogonias son células madre especializadas en diferenciarse para dar lugar a los espermatozoides, y a medida que se van diferenciando, van ascendiendo hacia la luz del túbulo pasando por el estadio de espermatocito primario tras completar el proceso mitótico, sufriendo la meiosis I y pasando al estadio de espermatocito secundario, donde sufren la meiosis II, y alcanzan la región luminal en estadio de espermátida tras haber experimentado otro proceso mitótico [Figura 4].

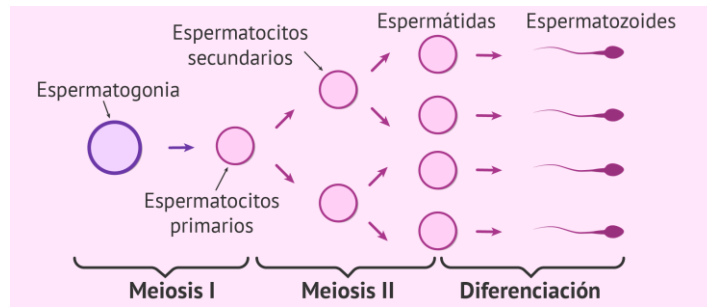


Figura 4. Fases de la espermatogénesis. Reproducciónasistida.org. 2018.

A continuación tiene lugar el proceso de espermiogénesis, que conlleva diferentes cambios en la espermátide hasta adquirir la estructura morfológica del espermatozoide maduro como la reducción nuclear, formación de la vesícula acrosómica, crecimiento del flagelo, reducción del citoplasma... [Figura 5].

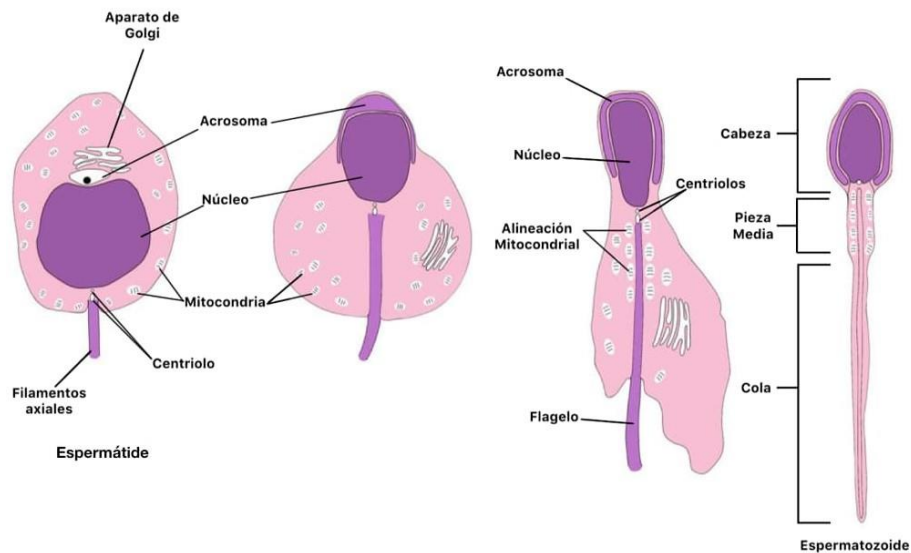


Figura 5. Espermiogénesis. Galina C, Guerrero H. 2021.

La capacidad reproductiva del hombre está condicionada por la producción continuada de un número adecuado de espermatozoides móviles funcionalmente competentes, y el hecho de que la espermatogénesis no funcione adecuadamente representa un gran porcentaje de las causas de infertilidad masculina [14].

Por todo esto, la atrofia testicular ocurre como consecuencia del bloqueo del proceso espermatogénico, ya que los túbulos seminíferos no son útiles y el volumen testicular disminuye. Además, se ha descrito la disminución de formas avanzadas de espermátidas en la etapa final de la espermatogénesis debido a un deterioro de este proceso en su etapa terminal, careciendo de formas avanzadas de espermátidas y espermatozoides maduros.

Un estudio en cinco grupos de ratas macho en el año 2010 ha demostrado que tras la administración de altas dosis de esteroides anabólicos, concretamente nandrolona durante 8 semanas, se presenta una mayor tasa de apoptosis espermática en la línea germinal masculina y una disminución significativa en el número de capas de células germinales en los testículos, con la consecuente disminución de la calidad del semen, además de reducirse el peso de los testículos y los órganos sexuales accesorios, en relación con el grupo control [15].

En cuanto a la histología testicular, estudios en modelos animales han demostrado la existencia de alteraciones en las células de Leydig producidas por la administración de EAA, ya que se produce un agotamiento de estas, y ocurren anomalías en la morfología celular apareciendo formas irregulares [16].

Adicionalmente, se han realizado estudios mediante hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH) para encontrar aneuploidías espermáticas o cambios ultraestructurales en espermatozoides de hombres que han abusado de los esteroides anabólicos recientemente. Los espermatozoides con defectos ultraestructurales suelen presentar alteraciones relacionadas con la necrosis, como son la ausencia de acrosomas, presencia de acrosomas reaccionados, ruptura de la cromatina, hinchamiento de mitocondrias y roturas en la membrana plasmática. Se realizó un cribado del cromosoma Y donde no se detectaron microdeleciones. Se observaron también varias disomías en los cromosomas 1 y 9 al examinar 2183 espermatozoides, con una frecuencia de 27% en disomía en el cromosoma 1, y 18% en disomía en el cromosoma 9, siendo frecuencias mayores en comparación con los valores autosómicos normales. Hubo además una mayor frecuencia en disomías en los cromosomas sexuales, lo que es probablemente debido a una anomalía en la segregación de los cromosomas en la primera etapa de la división meiótica. Sin embargo, no se halló un alto porcentaje de espermatozoides con formas anormales, por lo que hay una ausencia de correlación entre el abuso de EAA y cambios ultraestructurales en los espermatozoides [17].

Los esteroides anabólicos también pueden producir otros efectos secundarios como el aumento en la hematopoyesis y eritropoyesis produciendo policitemia, en la lipólisis y en la síntesis de proteínas provocando dislipemia por una alteración en los niveles de lípidos y proteínas en sangre, en la secreción sebácea produciendo acné y piel grasa, y en el crecimiento del vello. El aumento de la viscosidad del plasma que se produce con la policitemia puede provocar enfermedades cardiovasculares subyacentes graves como hipertensión, especialmente en pacientes con riesgo coronario preexistente [6]. El agrandamiento de la próstata debido al fuerte efecto androgénico de los esteroides anabólicos suele derivar en síntomas del tracto urinario

inferior. Además, el incremento de la masa muscular que resulta del abuso de EAA puede provocar lesiones como rupturas en los tendones, hernias y sobrecarga de las articulaciones [18].

Tratamiento

La recuperación de la concentración normal de testosterona en el testículo es el factor más importante para la restauración de la espermatogénesis, por lo que se deben utilizar estrategias para eliminar el hipogonadismo hipogonadotrópico inducido por esteroides anabólicos.

El médico, ante los signos y síntomas anteriormente comentados, debe recomendar al paciente que interrumpa indefinidamente el consumo de cualquier esteroide anabólico o medicamentos auxiliares y suplementos autoadministrados, y, normalmente, a las 4 semanas de esta interrupción los pacientes suelen mostrar una mejoría en los síntomas [6]. De hecho, un estudio en 2020 en 72 hombres ex consumidores de EAA y 31 hombres sanos como control, no halló diferencias significativas en la concentración y motilidad espermática entre los no usuarios y los ex consumidores con un tiempo de cese de esteroides anabólicos de 14, 10 y 37 meses, respectivamente. Por ello se ha demostrado que en la mayoría de los casos la oligozoospermia o azoospermia inducida por esteroides anabólicos se corrige en los meses posteriores (12-24 meses) a la interrupción del consumo de estos compuestos, es decir, la concentración espermática se normaliza espontáneamente [14].

Sin embargo, el tiempo de recuperación de la espermatogénesis es muy variable entre individuos y el efecto negativo en la calidad del semen en algunos casos de mayor gravedad puede persistir durante periodos de tiempo más largos [10]. Un estudio en hombres daneses que obtuvieron un resultado positivo en esteroides anabólicos en un análisis de sangre descubrió que en los diez años anteriores a este resultado positivo, el grupo de consumidores de EAA tenía una tasa de fertilidad significativamente menor en comparación con un grupo control con una tasa de relación de 0,74. Esta tasa de fertilidad fue calculada sobre el número de nacidos vivos en el registro médico danés de nacimientos, y en los tres años posteriores a la abstinencia de EAA, el grupo de consumidores de esteroides anabólicos aun mostró una tasa de fertilidad un 7% más baja en comparación con el grupo control [14].

En los casos en los que la infertilidad producida por el abuso de EAA no revierte espontáneamente se recomienda la terapia de recuperación o terapia de reemplazo de

testosterona, que tiene como objetivo reiniciar el eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal con un bloqueo estrogénico a nivel del hipotálamo para estimular la secreción de GnRH y la liberación consecuente de LH y FSH provocando un aumento en la concentración de testosterona. En esta terapia hormonal se suele administrar medicamentos antiestrogénicos como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), por ejemplo el citrato de clomifeno o el tamoxifeno, que gracias a la supresión del estrógeno a nivel hipotalámico pueden recuperar la retroalimentación negativa del eje consiguiendo la secreción de LH y finalmente incrementar la concentración de testosterona en el testículo [Figura 1].

Para el tratamiento de la infertilidad también se puede realizar una terapia post-ciclo con gonadotropinas o análogos de gonadotropinas como la gonadotropina coriónica humana (hCG) o FSH recombinante en dosis bajas para reiniciar la producción de andrógenos en las células de Leydig testiculares y reestablecer la concentración de testosterona endógena, evitando el impacto de la supresión de LH tras el consumo de EAA a largo plazo y reanudar la espermatogénesis [11].

Para el tratamiento de la ginecomastia el tamoxifeno, actuando como modulador del receptor de estrógenos, parece ser el compuesto más eficaz, ya que bloquea los receptores de estrógeno en las mamas aumentando así la secreción de gonadotropinas, y se puede utilizar tanto para tratar como para prevenir la ginecomastia. Para el manejo de la disfunción sexual y/o eréctil se suele recomendar inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5i), que es un componente vasodilatador. Para tratar la atrofia testicular se recomienda el uso de hCG, ya que aumenta el volumen testicular, como los SERM [6].

La testosterona exógena no es recomendada para el tratamiento de la infertilidad ya que su metabolito, el estrógeno, disminuye la liberación pulsátil de la GnRH a nivel hipotalámico, con la consecuente disminución de LH a nivel hipofisiario y testosterona a nivel testicular. Esta hormona tampoco es útil para tratar la ginecomastia, ya que la testosterona puede ser aromatizada a estradiol agravando el problema [11].

Si después de un periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas de tratamiento hormonal y abstinencia de EAA, hay ausencia de recuperación espontánea de la espermatogénesis, puede que exista un fallo testicular primario que no suele ser reversible, excluyendo otras causas de infertilidad [19]. La espermatogénesis se suele restaurar, pero es común la persistencia de espermatozoides hipocinéticos y/o con morfología anormal en las muestras de semen de

hombres que han utilizado hCG como terapia post-ciclo, demostrando que algunas alteraciones pueden ser persistentes aún después de interrumpir el consumo de EAA [20].

DISCUSIÓN / ARGUMENTACIÓN CRÍTICA

La infertilidad masculina relacionada con el abuso de esteroides anabolizantes androgénicos está infradiagnosticada, y es potencialmente curable. Desgraciadamente, existe una gran falta de conocimiento entre los profesionales médicos para diagnosticar y tratar los efectos relacionados con el abuso de esteroides anabólicos, y dichos efectos pueden dañar la salud de las personas en múltiples aspectos, además de producir infertilidad.

Los médicos especialistas que van a tratar a este tipo de pacientes deben conocer bien los efectos adversos de los EAA, sus etiologías, y los protocolos que siguen los consumidores, ya que los detalles específicos sobre el ciclo de esteroides anabólicos de un paciente son esenciales para un buen manejo médico.

Para la evaluación de la infertilidad, el médico especialista debe realizar un examen físico, un análisis de una muestra de semen, un estudio de perfil hormonal y un análisis genético, además de completar un extenso historial que incluya el uso previo de esteroides anabolizantes androgénicos, el número de ciclos, la duración de cada ciclo y la dosis semanal de EAA que consumían. También sería interesante realizar controles rutinarios sobre los signos clínicos que puedan indicar disfunción gonadal como la ginecomastia o la atrofia testicular, además de indagar sobre la frecuencia de los entrenamientos deportivos del paciente, los tipos de entrenamiento, y su dieta.

También es necesario que los médicos estén informados sobre la psicología, motivaciones de los pacientes para el uso de EAA y fisiopatología del uso de estas sustancias, para poder brindar un asesoramiento más efectivo, ya que una correcta orientación médica y un tratamiento inmediato podrían resolver algunos efectos nocivos provocados por los esteroides anabólicos.

Para un correcto manejo del paciente que ha abusado de estas sustancias se necesitan más estudios clínicos sobre los efectos secundarios que provocan, además de estudios dedicados a la prevención y estrategias eficaces, y los resultados se deben utilizar para la educación de médicos y jóvenes para prevenir y reconocer los efectos nocivos a tiempo y poder tratarlos, además de a los políticos para alentarles a tomar medidas restrictivas sobre el consumo de estas sustancias.

El uso de EAA es ilegal y está prohibido por las organizaciones deportivas profesionales y asociaciones médicas, por lo que los abusadores de estas sustancias están consumiendo un producto ilegal y podrán tener sanciones graves. Para poder combatir este hecho, lo más

importante es la educación e información hacia los jóvenes, para que se puedan informar correctamente de los efectos perjudiciales de estas sustancias antes de decidir consumirlas. Una buena estrategia para eliminar este mercado podría ser realizar diferentes controles en competiciones y en gimnasios para impedir y sancionar eficientemente la venta y suministro de sustancias ilegales.

El tratamiento de los hombres ex consumidores de esteroides anabolizantes androgénicos puede ser complicado, ya que existe una incertidumbre sobre el verdadero contenido de los productos que consumen y una gran heterogeneidad en el patrón de uso de estas sustancias y en los efectos que produce en cada sujeto, lo que impide comparaciones objetivas entre distintos tratamientos médicos.

Algunos autores comprueban que incluso después del uso prolongado de dosis altas de EAA, la producción espermática puede volver a tasas normales en hombres que abandonaron el consumo de esteroides anabolizantes androgénicos durante varios meses, por lo que, un acto tan sencillo como detener el consumo de estas sustancias, puede llevar a la reanudación de la fertilidad en una cierta proporción. Por ello, el médico debería alentar al cese inmediato del consumo de estas sustancias como primera opción, y más tarde plantearse la ayuda con otros medicamentos.

Afortunadamente, el uso ilícito de esteroides anabólicos está disminuyendo entre los adolescentes debido al éxito de las numerosas campañas de prevención dirigidas a deportistas jóvenes que tienen como objetivo principal disuadir futuros usos nocivos de esteroides anabólicos en hombres deportistas. Además, la prohibición de esta práctica como antidopaje ha sido un instrumento eficaz para luchar contra este fenómeno ilegal, y, a lo largo de los años, las organizaciones deportivas y las instituciones antidopaje han ayudado informando, y quizás exagerando, los efectos adversos de los esteroides anabólicos para intentar evitar que los deportistas jóvenes los consuman.

Sin embargo, todas estas herramientas no han sido suficientes a día de hoy, ya que no son estrategias milagrosas, pero son un primer paso esencial en la lucha contra este grave problema.

CONCLUSIONES

El consumo de esteroides anabolizantes androgénicos es capaz de aumentar la fuerza y la masa muscular en los hombres cuando lo combinan con una dieta adecuada y un intenso entrenamiento. Desgraciadamente, el hipogonadismo hipogonadotrópico es una consecuencia común del abuso de esteroides anabólicos, y sus síntomas dependen de la dosis, duración y tipo de esteroide anabólico consumido. Por ello, el ASIH es una causa preocupante y prevenible de hipogonadismo, especialmente en hombres jóvenes, debido a que todos los EEA conllevan efectos androgénicos que provocan numerosos efectos secundarios.

Las estrategias para el tratamiento del hipogonadismo inducido por esteroides anabólicos (ASIH) incluyen el uso de la terapia de reemplazo de testosterona, la terapia de abstinencia de esteroides anabólicos y de cualquier sustancia ayudante, terapias post-ciclo con gonadotropinas como hCG... y dependiendo del tipo y de la duración del uso de EAA en los ciclos anteriores, se utilizará una estrategia u otra para un tratamiento eficaz.

Aunque las complicaciones del abuso de esteroides anabolizantes androgénicos son variables y específicas en cada paciente, se pueden manejar con éxito en una gran parte de los casos gracias a los distintos tratamientos, sin embargo, se llega a la conclusión de que el impacto de los EAA en la fertilidad masculina en otros casos no es únicamente transitorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moss JL, Crosnoe LE, Kim ED. Effect of rejuvenation hormones on spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2013.
2. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl*. 2012.
3. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*. 2014.
4. Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol*. 2015.
5. Rahnema CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids - over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology*. 2015.
6. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril*. 2014.
7. Coward RM, Rajanahally S, Kovac JR, Smith RP, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Anabolic steroid-induced hypogonadism in young men. *J Urol*. 2013.
8. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Brit J Pharmacol*. 2008.
9. Sinha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L, Gonzalez-Cadavid N, Singh AB, Lee MI, et al. Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002.
10. De Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int*. 2011.

11. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwège P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl.* 2016.
12. De Luis DA, Aller R, Cuellar LA, Terroba C, Romero E. Anabolic steroids and gynecomastia. Review of the literature. *An Med Interna.* 2001.
13. Dohle GR, Smit M, Weber RFA. Androgens and male fertility. *World J Urol.* 2003.
14. Ding JB, Ng MZ, Huang SS, Ding M, Hu K. Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse Effects. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp).* 2021.
15. Shokri S, Aitken RJ, Abdolvahabi M, Abolhasani F, Ghasemi FM, Kashani I, et al. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone decanoate increase apoptosis in spermatogenic cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010.
16. Feinberg MJ, Lumia AR, McGinnis MY. The effect of anabolic-androgenic steroids on sexual behavior and reproductive tissues in male rats. *Physiol Behav.* 1997.
17. 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.
18. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.* 2001.
19. Boregowda K, Joels L, Stephens JW, Price DE. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse. *Fertil Steril.* 2011.
20. Karila T, Hovatta O, Seppälä T. Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes. *Int J Sports Med.* 2004.

