

ABUSO DE FARMACOS EN EL DEPORTE : ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. DRUG ABUSE IN SPORTS: CENTRAL NERVOUS SYSTEM STIMULANTS

AUTORES:

HÉCTOR FIGUEROA M. (1),

NICOLÁS THUMM B. (2),

SANDRO BUSTAMANTE D.(3) Y MIGUEL A. MORALES SEGURA S(3).

1.Facultad de Salud, Universidad Católica del Maule (Talca – Chile)

2. Estudiante del sexto año carrera de medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

3.Programa de Farmacología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

hfiguero@hualo.ucm.cl

RESUMEN

La disponibilidad de estimulantes del sistema nervioso central (SNC) en el mercado ilícito ha incrementado la posibilidad de uso de estas sustancias en eventos sociales, en la práctica deportiva recreativa y también en el deporte competitivo. Los estimulantes más usados en el deporte son anfetaminas, cocaína, anorexígenos, cafeína y efedrina. Estos fármacos confieren un margen de ventaja significativo en pruebas anaeróbicas de alta intensidad y pueden postponer la aparición de fatiga en pruebas de larga duración. Por otra parte, existe información bien documentada que relaciona el abuso de estimulantes con daño cardiovascular y muerte súbita en la práctica deportiva. Estos antecedentes enfatizan la necesidad de educar a la población general y especialmente a deportistas aficionados y de elite, sobre los peligros asociados al abuso de estimulantes del SNC.

SUMMARY

The availability of central nervous system (CNS) stimulants in illicit markets has increased the possibility of drug abuse, either in social events, recreative sport practice or competitive sports. The major types of CNS stimulants currently abused in sports are amphetamines, cocaine, anorectic drugs, caffeine and ephedrine. These drugs confer a significant advantage margin in high intensity anaerobic exercise and may postpone the onset of fatigue in long duration exercises. On the other hand, there is well documented information relating CNS stimulant abuse with cardiovascular damage and sudden death in sports. These findings emphasize the need to educate the general population, as well as leisure-time and competitive elite athletes about the dangers associated to CNS stimulant abuse.

INTRODUCCIÓN

Este es el primero de una serie de artículos destinados a revisar el efecto de abuso de fármacos por deportistas y por la población general.

Los estimulantes más usados en forma recreativa o en el doping deportivo son las anfetaminas, las drogas de diseño y la cocaína (George AJ, 2000). Otros estimulantes utilizados para mejorar el desempeño atlético son

anorexígenos, efedrina y la cafeína.

ANFETAMINAS

Las anfetaminas pertenecen a un grupo de fármacos, que causan la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC) y periférico. La ingesta de anfetaminas producen sensaciones de poder, fuerza, asertividad y alta motivación.

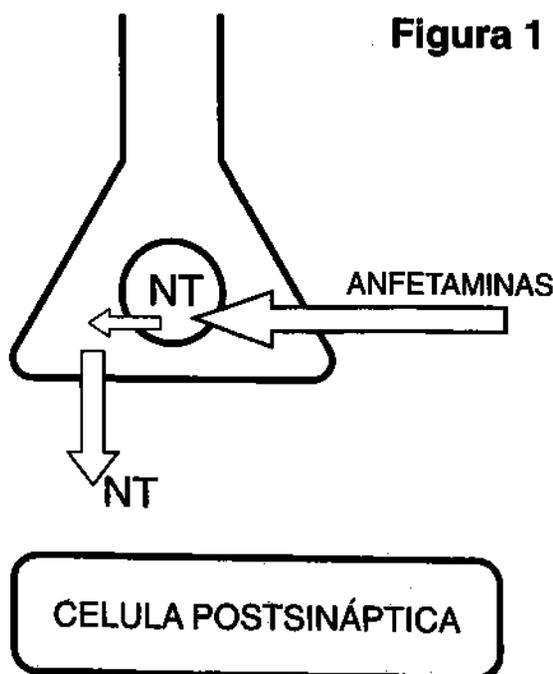
El mecanismo de acción de las anfetaminas se ilustra en la Figura 1. En el SNC las anfetaminas actúan liberando dopamina, que causa estimulación sicomotora, activando además el centro respiratorio (Dekhuijzen y cols, 1999) y centros de recompensa cerebrales (Hoffman y Lefkowitz, 1996). Esta última acción constituye un poderoso estímulo que incita a repetir su consumo. En el sistema nervioso periférico las anfetaminas liberan norepinefrina, un neurotransmisor simpático que manifiesta variadas acciones autonómicas, principalmente cardiovasculares.

Las anfetaminas se sintetizaron en 1887 y se comercializaron inicialmente

como descongestionantes nasales. Durante la Segunda Guerra Mundial las anfetaminas se usaron para postergar la fatiga e incrementar el alerta en los soldados, especialmente en misiones nocturnas. Posteriormente su uso se extendió como inhibidores del apetito. En la década del 60 se empezaron a usar en el deporte competitivo con el fin de mejorar el desempeño.

Las anfetaminas se administran habitualmente por vía oral. Sus efectos comienzan a aparecer a los 30 minutos y duran alrededor de tres horas. Las anfetaminas también pueden ser administradas por vía endovenosa. En este caso sus efectos aparecen muy rápidamente. Los efectos centrales y periféricos de las anfetaminas se describen en la Tabla 1.

Debido a sus efectos centrales, las anfetaminas producen un poderoso refuerzo para su autoadministración, iniciando la farmacodependencia. Al mismo tiempo, el SNC muestra una respuesta progresivamente disminuida hacia los efectos estimulantes y placenteros, lo que explica el establecimiento de tolerancia farmacológica, es decir, se re-



Mecanismo de acción de la anfetaminas. Ellas penetran al terminal sináptico y a las vesículas de almacenamiento desplazando el neurotransmisor (NT) hacia el citoplasma soluble. Posteriormente el neurotransmisor difunde al espacio sináptico. En la periferia las anfetaminas desplazan la norepinefrina desde los terminales simpáticos. En el SNC desplazan dopamina, serotonina y norepinefrina.

quieren dosis cada vez mayores para producir los efectos buscados. Esta situación facilita la aparición de conductas compulsivas, estereotipadas, estados depresivos y eventualmente sicosis. Los efectos descritos se asocian normalmente a un aumento en la neurotransmisión dopaminérgica. Ello explica que la administración de anfetaminas pueda dañar neuronas dopaminérgicas en el

SNC (Villemagne y cols., 1998). Las manifestaciones clínicas de este daño dependerá del porcentaje de reducción del número de neuronas. Por ejemplo, la enfermedad de Párkinson se evidencia clínicamente cuando el contenido cerebral de dopamina en los ganglios basales, se ha reducido a un 20% del nivel normal.

TABLA 1.
EFFECTOS CENTRALES Y PERIFÉRICOS DE LAS ANFETAMINAS

Efectos centrales agudos de anfetaminas

- Aumento de la actividad sicomotora
- Aumento de la agresividad
- Disminución de la fatiga
- Disminución del apetito
- Aumento del alerta
- Euforia
- Insomnio
- Cefalea
- Alucinaciones y paranoia

Efectos centrales crónicos de anfetaminas

- Movimientos anormales de la cara y la mandíbula
- Conductas compulsivas
- Estados sicóticos

Efectos periféricos agudos de anfetaminas

- Hipertensión
- Taquicardia
- Arritmias
- Vasoconstricción coronaria
- Sudoración
- Aumento de la temperatura corporal

EFFECTOS DE LAS ANFETAMINAS EN LA RESISTENCIA A LA FATIGA:

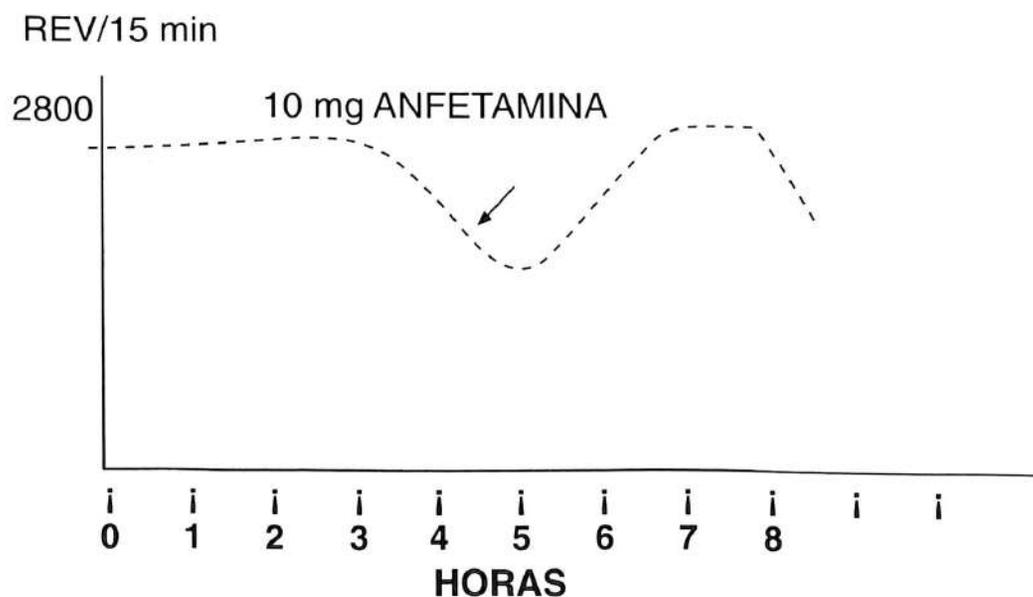
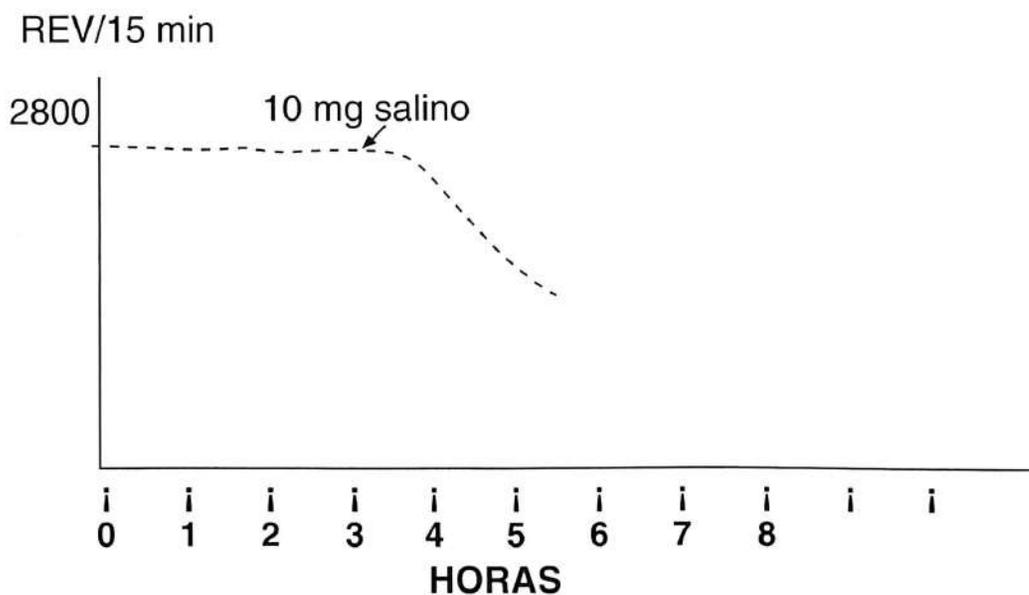


Figura 2

Efecto de administración de anfetamina sobre el tiempo de trabajo hasta fatiga.

Un sujeto pedalea en cicloergómetro a 2800 revoluciones por cada 15 minutos. Se observa que la frecuencia de pedaleo comienza a decaer después de 4 horas de ejercicio continuado. La administración de suero salino (placebo) no tiene efecto sobre el curso temporal de fatiga. Por el contrario, la administración de 10 mg de anfetamina sulfato permite recuperar potencia de trabajo y continuar la prueba por 4 horas adicionales. (Modificado de Laties y Weiss, 1981).

ANFETAMINAS Y DEPORTE NO-COMPETITIVO

El uso de estimulantes en el deporte no-competitivo ha atraído bastante menos la atención que el doping en atletas de elite. Sin embargo el consumo existe y podría ser relevante en términos de impacto en la salud de los deportistas, al ser causa potencial de situaciones de emergencia médica y muerte súbita. El estudio realizado por Roggla y cols. (1993) en 253 deportistas escaladores no-competitivos de sexo masculino dio 7.1 % positivo para anfetaminas en muestras de orina cuando escalaban sobre los 3.300 metros sobre el nivel del mar. Bajo los 2500 metros no hubo ninguna muestra positiva. Los autores encontraron además valores significativamente más altos en turistas que vivían alejados del ambiente alpino. Se concluye que el uso de anfetaminas se relaciona con la búsqueda de lograr un mejor desempeño atlético.

ANFETAMINAS Y DEPORTE COMPETITIVO

Chandler y Blair en 1980 estudiaron el efecto de las anfetaminas en 6 estudiantes universitarios a través de un diseño de doble ciego controlado por placebo. En el estudio se administró 15 mg de Dexedrina/70 Kg de peso 2 horas previos al test . Posteriormente se midieron las siguientes variables: fuerza, potencia muscular velocidad de carrera, aceleración, potencia aeróbica , capacidad anaeróbica y tiempo hasta fatiga. El análisis de los datos reveló un aumento significativo en fuerza, aceleración , capacidad anaeróbica y tiempo

hasta fatiga. Por el contrario, la dexedrina no tuvo efecto sobre la potencia aeróbica.

Resultados semejantes fueron obtenidos por Laties y Weiss (1981), quienes administraron a atletas una dosis habitual de anfetamina sulfato (10 mg) y se compararon sus efectos contra placebo en pruebas de natación, tiempo hasta fatiga en cicloergómetro y generación de fuerza.

La Tabla 2 muestra los resultados. En ella podemos ver que el cambio inducido por anfetaminas en pruebas de velocidad es habitualmente pequeño, del orden del 1% . Sin embargo, ya que una fracción de segundo puede hacer la diferencia entre fama y olvido, el margen conferido por estas drogas puede ser muy relevante. En cuanto al tiempo de ejercicio hasta fatiga, se puede apreciar el notable efecto de las anfetaminas en la Figura 2. Ella representa el tiempo que puede pedalear un sujeto en cicloergómetro a 2800 revoluciones por cada 15 minutos. Se observa que la frecuencia de pedaleo comienza a decaer después de las 4 horas de ejercicio. La administración de anfetamina después de las 4 horas de trabajo permite continuar por otras 4 horas y recuperar potencia. Por otra parte, en las pruebas de generación de fuerza, su efecto es también fue significativo, con un aumento del 4.2 % comparado con los controles. Las anfetaminas son eliminadas por la orina y debido a sus efectos de relativamente corta duración, son empleadas durante las competencias y nó normalmente durante el entrenamiento. Todas las anfetaminas son sustancias prohibidas y se pueden detectar en la orina entre 2 y 4 días después de haber ingerido una dosis única.

TABLA 2
EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE ANFETAMINA EN NADADORES:

	PLACEBO	ANFET	MEJ%
100 YARDAS LIBRE	57,47 seg	56,87 seg	1.04
100 YARDAS MARIPOSA	70,96	69,36	2.25
200 YARDAS LIBRE	136,88	135,94	0.69
200 YARDAS ESPALDA	159,80	158,32	0.93
200 YARDAS PECHO	171,87	170.22	0.96

PROMEDIO MEJORIA = 1.17%

En 1996 Delbeke publicó resultados obtenidos en la competencia de ciclismo de Flanders, entre los años 1987 y 1994, donde se realizaron controles de doping sorprendidos. Se analizaron 4374 muestras de orina, resultando un 7.8% de ellas positivas en relación a la presencia de drogas prohibidas. Entre ellas, aparecían casos de anfetaminas, efedrina y esteroides anabólicos. La combinación de efedrina y anfetamina era bastante frecuente. En resumen, el uso de anfetaminas puede conferir una ventaja significativa en el deporte competitivo, aumentando la fuerza, velocidad y resistencia a la fatiga. Por esta razón, la necesidad de control antidoping en el deporte competitivo es evidente.

ANFETAMINAS Y MUERTE SUBITA

El estudio de Neimann (1985) describe 7 casos de muerte súbita relacionada con actividad física, de un total de 198 casos, en que se detectó presencia de anfetamina y las autopsias respectivas no pudieron señalar otra causa de muerte.

ANOREXÍGENOS ESTIMULANTES

Existen fármacos que tienen propiedades estimulantes más suaves que las anfetaminas y que también están en la lista de sustancias prohibidas para el deporte competitivo. Ellos presentan menores efectos periféricos que las anfetaminas. Los fármacos anorexígenos disminuyen el apetito y han sido utilizados en el tratamiento de la obesidad. Si bien es cierto que estos fármacos, junto con dieta hipocalórica y la práctica de ejercicio aeróbico moderado pueden ayudar a perder peso, sus efectos son agudos y generalmente el peso perdido se recupera después de terminado el tratamiento. Dado el alto potencial adictivo de los anorexígenos y el reconocimiento de sus efectos agudos y crónicos y que el tratamiento de la obesidad requiere de estrategias a largo plazo dirigidos a la modificación del estilo de vida y hábitos alimentarios, estos fármacos podrían ser retirados del mercado en nuestro país en un plazo mediano. Al respecto, la Agencia Española del Medicamento, en cumplimiento de la decisión de la Comisión Europea de fecha 9 de marzo de 2000, ha ordenado

la revocación de las autorizaciones de comercialización, y consiguiente retirada del mercado, de los medicamentos que contengan los siguientes principios activos: Fenfluramina, dexfenfluramina, anfepramona, clobenzorex, fenproporex, fentermina, mazindol, mefenorex, norpseudoefedrina, fenmetrazina, fendimetrazina, fenbutrazato y propilhexedrina.

DROGAS DE DISEÑO

Los fármacos o drogas de diseño fueron creadas para eludir la legislación vigente de sustancias controladas en Estados Unidos. Los químicos toman como base drogas existentes y modifican su estructura molecular con el fin de obtener nuevas drogas con efectos farmacológicos similares, que no aparecen en las listas de sustancias prohibidas. Posteriormente, ellas han sido incluidas en esa lista a medida que han ido emergiendo.

MDMA

Metilendioximetanfetamina, conocida por el nombre de Extasis, es una droga de diseño que tiene acciones estimulantes semejantes a las anfetaminas y acciones alucinógenas semejantes al LSD. A pesar del rápido aumento del uso recreacional de la MDMA, se sabe poco de sus mecanismos de acción farmacológica, aunque muchos expertos creen que es semejante a otras anfetaminas- es decir- actuaría estimulando la liberación de neurotransmisores como serotonina y dopamina en el cerebro. No se puede descartar sin embargo, que la MDMA pudiera actuar además por otros niveles mecanismos. En animales se ha probado que MDMA es neurotóxica y puede producir daño cerebral (Ricaurte y McCann 2001). En primates se ha descrito alteraciones en la capacidad de pensamiento crítico y

en la memoria, que aparecen incluso 7 años después de una exposición de 4 días a la MDMA. Además, en dosis altas puede producir un alza en la temperatura corporal conocida como hipertermia maligna que conduce a la destrucción de proteínas musculares con falla renal, cardiovascular y peligro de muerte.

La MDMA destruye neuronas serotoninérgicas del cerebro, que participan en la regulación del estado de ánimo, la agresión, la actividad sexual, el ciclo sueño/vigilia y la sensibilidad al dolor. Por consiguiente, la destrucción de neuronas serotoninérgicas puede producir depresión, ansiedad, alteraciones de la memoria y otros desórdenes siquiátricos en que serotonina ha sido implicada (McCann y cols 1998). Muchos de los riesgos que enfrenta el usuario de MDMA son semejantes a aquellos que producen las anfetaminas y la cocaína: alteraciones psicológicas como confusión, depresión problemas de sueño, ansiedad severa, paranoia durante y, a veces, semanas después de haber dejado de ingerir la droga.

La MDMA también provoca síntomas físicos como aumento de la tensión muscular, visión borrosa, rechinar de dientes, escalofríos, sudoración, aumento de la presión arterial y de frecuencia cardíaca.

La MDMA está relacionada en su estructura química y efectos con la metanfetamina, la que es capaz de producir daño a las neuronas dopaminérgicas. El daño a estas neuronas es la causa subyacente de las alteraciones motoras vistas en la enfermedad de Parkinson. Los síntomas de esta enfermedad comienzan con descoordinación y temblores. Finalmente terminan con rigidez muscular, temblor de reposo y parálisis (Ricaurte y cols., 2002).

En 1999 se informó de 8 muertes relacionadas con uso de MDMA y 5 en Minneapolis. Habitualmente la MDMA se ingiere en forma de comprimido, pero también se ha reportado aspiración nasal en Atlanta y uso de supositorios anales en Chicago.

Como todas las drogas de la calle, los preparados vendidos con el nombre de Extasis pueden contener sustancias distintas a MDMA, que van desde la cafeína hasta opioides como el dextrometorfano.

COCAINA

Cocaína es un poderoso estimulante del SNC extraído de las hojas de la planta *Erythroxylon coca*, que crece en Bolivia, Perú Colombia y otros países de Sudamérica. En 1999, 25 millones de norteamericanos admitieron haber usado cocaína al menos una vez ; 3.7 millones la habían usado en el año anterior y 1.5 millones admitieron ser consumidores habituales (Lange y Hillis 2001).

En nuestro país el uso de cocaína en sus diferentes formas parece ir en aumento.

En Estados Unidos la cocaína es la droga más común relacionada con emergencias médicas y la más frecuente causa de muerte en los casos relacionados con drogas. Los problemas cardiovasculares relacionados con ingesta de cocaína han mostrado un crecimiento sostenido e incluyen crisis de angina, cardiomiopatía, infarto al miocardio, accidente vascular encefálico y muerte súbita (Lange y cols, 2001; Sloan y cols 1992). En su forma más pura la cocaína está disponible como clorhidrato, preparado a partir del tratamiento del alcaloide purificado con ácido clorhídrico. En esta forma la cocaína

es soluble en agua y puede ser administrada por vía endovenosa , por inhalación endonasal o por absorción oral. La cocaína fumable puede ser preparada en tres formas: el primero se llama base libre, que se obtiene al neutralizar el clorhidrato con una base y extraer la cocaína en eter etílico. Posteriormente se calienta para evaporar el solvente, quedando el alcaloide puro.. Este paso es muy peligroso ya que el eter es muy inflamable y es responsable que algunos personajes famosos hayan sufrido quemaduras. El alcaloide puro es estable al calor, funde a 98°C y puede ser fumado. La segunda forma de obtener cocaína fumable es mezclar el clorhidrato con bicarbonato de sodio en una pipa de vidrio y aplicar calor. La inhalación de cocaína por esta forma se conoce como crack, debido al ruido que produce cuando se calienta. La tercera forma fumable de cocaína es la llamada "pasta base"- cocaína sulfato- obtenida en una fase intermedia de extracción y purificación del alcaloide. Esta forma de cocaína es bastante impura y contiene residuos de solventes orgánicos usados durante la extracción. La pasta base es más barata que el clorhidrato de cocaína y es la forma principal de consumo de cocaína en los estratos socioeconómicos bajos de nuestro país.

MECANISMO DE ACCION:

La cocaína es capaz de bloquear la recaptura de neurotransmisores después que ellos han sido liberados desde los terminales nerviosos (Figura 3). La recaptura del neurotransmisor liberado es el principal mecanismo de inactivación de la transmisión sináptica en sinapsis noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Cuando el neurotransmisor liberado por potencial de acción es vaciado al espacio sináptico, se une a receptores postsinápticos en forma reversible. Si-

multáneamente, el mecanismo de recaptura formado por un transportador específico localizado en la membrana presináptica, retira el neurotransmisor del espacio sináptico. De esta forma cesa la estimulación de las células postsinápticas, es decir, se inactiva la transmisión sináptica.

Cuando la cocaína está presente, la recaptura o reincorporación del neurotransmisor liberado no se produce, lo que resulta en una estimulación prolongada en el tiempo. El bloqueo de la recaptura de norepinefrina es responsable de los efectos simpaticomiméticos

a nivel periférico producidos por cocaína: taquicardia, vasoconstricción sistémica y coronaria, aumento de la presión arterial, midriasis (aumento del diámetro pupilar). Por otra parte, los efectos centrales de la cocaína se deben a sus acciones en terminales dopaminérgicos (aumento de la actividad sicomotora, trastornos motores, sicosis), noradrenérgicos (aumento del alerta), serotoninérgicos (mejora del humor).

Los efectos centrales y periféricos de la cocaína se describen en la Tabla 3.

TERMINALES NORADRENERGICOS Y DOPAMINERGICOS

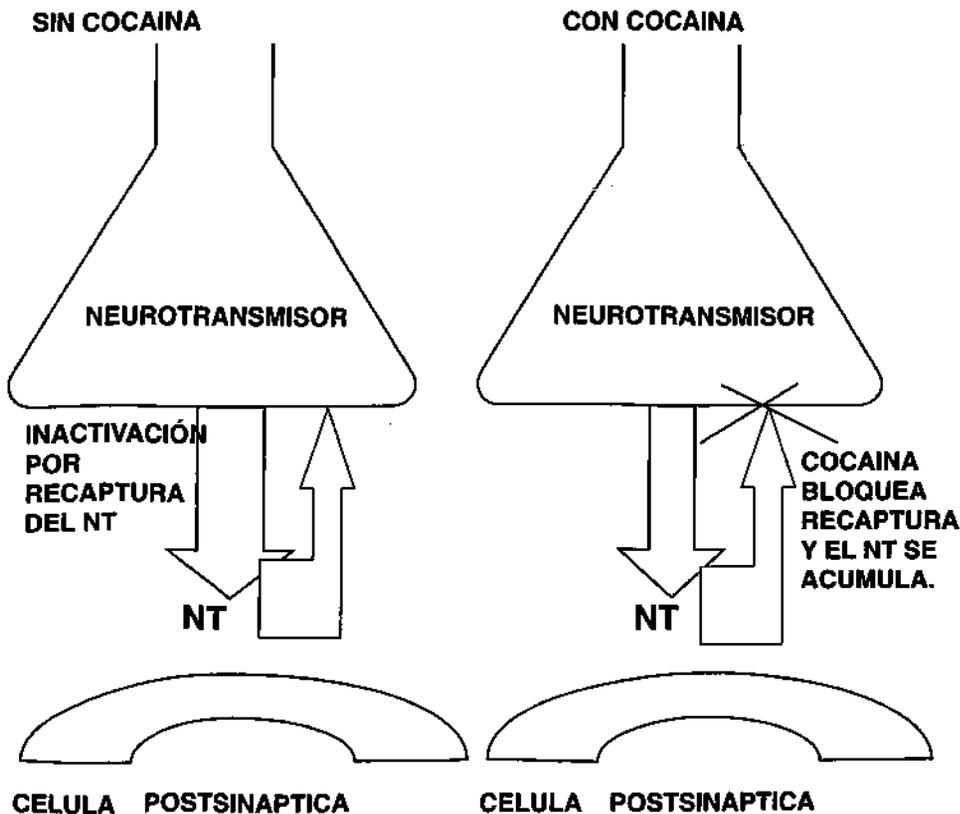


Figura N° 3

Las neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas utilizan la recaptura del neurotransmisor liberado al espacio sináptico para terminar la estimulación sináptica. La cocaína bloquea la recaptación de estos neurotransmisores por el terminal axónico, produciendo una acumulación de ellos en el espacio sináptico. Las consecuencias de la acumulación es una activación sostenida e intensa de la célula postsináptica, produciendo vasoconstricción (norepinefrina) y estimulación del SNC (dopamina).

COCAINA, ISQUEMIA MIOCARDICA E INFARTO

En 1982, Coleman y cols publicaron un trabajo que mostraba una asociación significativa entre el uso de cocaína, la aparición de isquemia e infarto al miocardio. Posteriormente otras publicaciones (Minor y cols, 1991; Hollander y Hoffman

1992; Pitts y cols, 1997) han documentado extensamente esta relación. El riesgo de infarto agudo al miocardio es incrementado por un factor de 24 durante los 60 minutos que siguen a la administración de cocaína en personas que en otras condiciones serían clasificadas como de riesgo relativamente bajo (Mittleman MA y cols, 1999).

TABLA 3

EFFECTOS DE LA COCAINA

- EFECTOS GENERALES
- Accidente vascular encefálico
- Convulsiones
- Cefaleas crónicas
- Temblores musculares
- Abortos espontáneos
- Irritación nasal crónica incluyendo perforación del tabique nasal
- Visión anormal, incluyendo ceguera.
- Disfunción sexual
- Hipertensión
- Aumento del consumo de oxígeno del miocardio
- Vasoconstricción coronaria (limita aporte de oxígeno)
- Aumento de la liberación de endotelina (agente vasoconstrictor liberado por el endotelio vascular)
- Disminución de la liberación de óxido nítrico (agente vasodilatador liberado por el endotelio)
- Vasoconstricción generalizada
- Taquicardia
- Arritmias
- Infarto al miocardio
- Muerte súbita

EFFECTOS CENTRALES

Se deben a su acción sobre neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas.

- Euforia
- Incremento del alerta
- Disminución de la fatiga
- Insomnio
- Inhibición del apetito
- Aumento de la agresividad
- Sensación de confianza y poder
- Poderoso refuerzo para repetir su administración

COCAINA Y EJERCICIO

Los pueblos indígenas andinos solían masticar hojas de coca con el fin de soportar trabajo extenuante durante tiempo prolongado. El trabajo de Homsted y cols (1996) quienes estudiaron este efecto sobre respuestas hormonales y metabólicas durante ejercicio submáximo prolongado en voluntarios demostraron que la masticación de hojas de coca durante 1 hora aumentó significativamente la glicemia, los ácidos grasos libres y la norepinefrina circulante. Al mismo tiempo, los niveles de insulina cayeron en forma significativa. Por otra parte, el incremento gradual en la captación de oxígeno (VO₂) que habitualmente se observa durante el ejercicio submáximo prolongado, no ocurrió en los masticadores de coca y podría estar relacionado con un aumento en la utilización de glucosa hacia el final del ejercicio. Se describe además una reducción en el valor del cociente respiratorio, explicado por una mayor utilización de las grasas durante el ejercicio. Los autores sugieren que la mayor capacidad de soportar ejercicio exhaustivo prolongado podría explicarse en parte por la mayor utilización de grasas y la postergación del uso del glicógeno muscular durante la prueba.

En 1988 Bracken y cols. estudiaron el efecto de cocaína sobre el ejercicio prolongado en ratas, administrándoles una dosis de 20 mg/kg, intraperitoneal.

Las ratas tratadas corrieron hasta fatiga durante un promedio de 29 minutos, mientras que el grupo control alcanzó un promedio de 75 minutos. El ácido láctico en el grupo tratado con cocaína fue significativamente más alto que aquel de los animales controles. Por otra parte, el contenido de glicógeno muscular fue más bajo en el grupo que

recibió cocaína. Estos resultados muestran que cocaína a la dosis de 20 mg/Kg produce un efecto deletéreo sobre la capacidad de realizar ejercicio de larga duración. Este efecto podría ser debido a la acción vasoconstrictora de cocaína, que limitaría el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno al músculo en trabajo. La hipoxia local resultante a su vez, activaría mecanismos anaeróbicos que apresurarían el uso de glicógeno, el alza de lactato circulante y la aparición prematura de fatiga.

En un estudio posterior, Bracken y colaboradores (1989) estudiaron el efecto de una variedad de dosis de cocaína sobre el ejercicio prolongado en ratas. Los animales fueron inyectados con suero salino o 0.1, 0.5, 2.5, 12.5 o 20 mg/Kg de cocaína intraperitoneal. Los resultados mostraron que la administración de cocaína no tuvo efecto benéfico alguno sobre la duración del ejercicio a ninguna de las dosis estudiadas. Más aún, las 2 dosis más altas de cocaína disminuyeron significativamente el tiempo de ejercicio hasta fatiga.

Por otra parte, la administración de cocaína a caballos (50 o 200 mg) durante un protocolo de trabajo físico con carga incremental, no cambió la capacidad de realizar ejercicio máximo, pero hubo un aumento de la frecuencia cardíaca máxima y presión arterial. Se observó además una acumulación prematura de lactato (indicador de fatiga), pero el tiempo de ejercicio hasta fatiga aumentó significativamente -en un 15%- en los animales que recibieron la dosis de 200 mg de cocaína. Este fenómeno es explicado por los autores por una acción enmascaradora de fatiga de la cocaína debido a su acción sobre el SNC (McKeever y cols., 1993).

Con el fin de comparar los efectos de cocaína entre ratas y caballos

descritos en los estudios anteriores, debemos llevar las dosis a mg/kg de peso. Si un caballo pesa alrededor de 400 Kg y recibe una dosis de 200 mg, estaríamos en el rango aproximado de 0.5 mg/kg de cocaína, que cae en el extremo bajo de lo recibido por las ratas y que sería probablemente insuficiente para inducir un efecto vasoconstrictor, limitando el flujo sanguíneo muscular. Por el momento no es posible explicar que dosis bajas semejantes de cocaína en ratas no aumenten el tiempo de ejercicio hasta fatiga, en forma análoga a lo observado en el experimento con caballos.

En seres humanos hay pocos estudios. En 1997 Marquez-Magallanes y cols. informaron que el consumo habitual de cocaína mediante inhalación disminuyó el nivel de desempeño físico en ejercicio máximo. Este efecto podría ser explicado por una pobre motivación por parte de los sujetos o por una disfunción en la percepción del esfuerzo físico, o por una disminución de receptores beta cardíacos que limitaron la máxima frecuencia cardíaca en ejercicio máximo, ya que no se detectaron diferencias de parámetros ventilatorios pulmonares con los sujetos controles.

Es importante destacar que el aumento en la producción de calor inducida por el ejercicio, junto con el incremento en la vasoconstricción cutánea producida por la cocaína, puede elevar la temperatura corporal a límites peligrosos al disminuir las pérdidas de calor a través de la piel.

Podemos concluir que la ingesta de cocaína en dosis altas no provee ningún beneficio en el ejercicio de largo aliento. Por el contrario, produce fatiga prematura. Sin embargo, existe alguna evidencia que la cocaína incrementa la tolerancia al ejercicio anaeróbico intenso, postergando la aparición de fatiga

(George AJ,2000). Probablemente este efecto se debe a la acción central estimulante de la cocaína, factible de alcanzar a dosis más bajas, en ausencia de la acción vasoconstrictora periférica intensa observada a altas dosis.

Al respecto, es necesario precisar que la masticación de hojas de coca con cenizas levemente alcalinas, libera cantidades pequeñas del alcaloide, muy diferentes a aquellas que se relacionan con la autoadministración de clorhidrato de cocaína por vía endonasal o endovenosa.

CAFEINA

Cafeína es la 1,3,7- trimetilxantina que está presente en el café, en bebidas cola y medicamentos de venta libre, con acción analgésica. La presencia de cafeína en estos preparados se explica porque ella produce constricción de arteriolas cerebrales, siendo eficaz como coadyuvante en el tratamiento de cefaleas.

El uso de cafeína como agente ergogénico se conoce desde años atrás. En 1962 el Comité Olímpico Internacional clasificó la cafeína como agente dopante. Posteriormente, en 1972, lo retiró de las sustancias prohibidas. Actualmente la cafeína está clasificada como un fármaco restringido, donde una concentración urinaria > 12 mg/ml en la orina se considera positivo.

Efectos de la cafeína y otras metilxantinas:

- Aumento de la movilización de grasas durante el ejercicio, manteniendo las reservas de glicógeno muscular.
- Aumento de la ventilación en reposo y ejercicio por acción sobre el centro respiratorio.
- Postergación de la fatiga en ejercicio.
- Aumento de la tasa metabólica basal

- Aumento de la fuerza contráctil cardíaca y diafragmática.

La cafeína no incrementa la máxima capacidad de captación de oxígeno, pero es capaz de permitir al atleta entrenar durante mayor tiempo y a mayor potencia. También se ha demostrado que la cafeína aumenta la velocidad de carrera y la resistencia a la fatiga (Graham TE, 2001)

Por otra parte, la cafeína en dosis ergogénicas puede producir efectos adversos, tales como inquietud, nerviosismo, insomnio, diuresis aumentada y náuseas.

Mecanismo de acción

Diversos estudios in vitro han demostrado un variedad de efectos de la cafeína:

- 1.- Inhibición de la fosfodiesterasa: Esta enzima degrada el segundo mensajero 3'5'AMP o AMP cíclico (cAMP) a 5'AMP. Como resultado, concentraciones altas de cafeína pueden acumular cAMP, imitando las acciones que resultan de la estimulación de receptores beta adrenérgicos.
- 2.- Aumento de la translocación de calcio intracelular via receptor de ryanodina. Aunque este efecto se ve habitualmente a dosis altas de cafeína, se ha demostrado que la presencia de ADP-ribosa puede potenciar el efecto de cafeína sobre la liberación intracelular de calcio inducida por calcio. Estos hallazgos sugieren que dosis habituales de cafeína pueden aumentar la fuerza contractil de la musculatura esquelética y respiratoria.
- 3.- Bloqueo de receptores de adenosina. Esta acción puede explicar el efecto sobre el SNC, así como los efectos estimulantes sobre la diuresis, metabolismo y sobre el corazón de las trimetilxantinas.

EFEDRINA y PSEUDOEFEEDRINA

La efedrina se encuentra en forma natural en la efedra, hierba que por sus efectos psicoestimulantes es usada para vencer el cansancio y la sensación de fatiga. La efedrina (sulfato de efedrina) es una droga presente además en muchos productos farmacéuticos vasoconstrictores y broncodilatadores. Es eficaz por vía oral, y su vida media en el organismo es de 3 a 6 horas. Se elimina principalmente en la orina. La efedrina está químicamente relacionada con la anfetamina y tiene efectos simpaticomiméticos directos e indirectos. Los primeros se deben a su capacidad de estimular receptores alfa y beta adrenérgicos. Los segundos se deben a su capacidad de liberar norepinefrina desde los terminales simpáticos. A nivel periférico la efedrina produce estimulación cardíaca, vasoconstricción, elevación de la presión arterial, bronquiodilatación y estimulación del metabolismo. La efedrina cruza la barrera hematoencefálica y es un poderoso estimulante del SNC.

La pseudoefedrina es un estereoisómero de la efedrina que actúa predominantemente sobre receptores alfa, pero tiene poco o ningún efecto sobre receptores beta. Se usa principalmente como descongestionante nasal y tiene un menor efecto estimulante sobre el SNC.

EFEDRINA, PSEUDOEFEEDRINA Y EJERCICIO

En 1977 Sidney y Lefcoe estudiaron los efectos de una dosis terapéutica de 24 mg efedrina por vía oral sobre el ejercicio máximo y submáximo en 21 varones voluntarios. Se midió fuerza muscular, resistencia, potencia, capacidad anaeróbica, función pulmonar, VO₂

max, velocidad de carrera y velocidad de recuperación después del esfuerzo. Se concluyó que a la dosis utilizada la efedrina no tuvo efecto sobre los parámetros indicadores de capacidad física evaluados.

En 1993 Clemons y Crosby probaron el efecto de una dosis de 60 mg de pseudoefedrina sobre el ejercicio incremental en treadmill. Se midió el efecto sobre la ventilación pulmonar, frecuencia respiratoria, VO₂ y tiempo total de ejercicio. Se concluye que 60 mg de pseudoefedrina no afecta las variables mencionadas en ejercicio submáximo o máximo.

En 1996 Hunter y cols, estudiaron el efecto de una dosis única de 120 mg de pseudoefedrina sobre ejercicio de alta intensidad de 1 hora de duración realizado por 10 ciclistas varones. El experimento se realizó en un cicloergómetro de laboratorio y la prueba fue equivalente a una carrera de 40 km. En las condiciones señaladas la pseudoefedrina no mostró ningún efecto ergogénico.

En 1997 Swain y cols estudiaron el efecto de 1 y 2 mg/kg de pseudoefedrina sobre el VO₂ max y tiempo hasta fatiga en ciclistas entrenados de 18 a 35 años de edad. Al igual que en el caso anterior, no se encontraron cambios significativos en los parámetros estudiados.

Por el contrario, Gil y cols. (2000) utilizaron una dosis mayor de pseudoefedrina en 22 atletas varones, de 180 mg, ingerida 45 minutos antes de la prueba. Se concluye que pseudoefedrina en dosis única de 180 mg aumenta significativamente el torque máximo de extensión de rodilla, la máxima potencia desarrollada durante la prueba y la función pulmonar. Esta última expresada como un aumento en el

volumen espirado en 1 segundo (FVE1) y en la capacidad vital forzada (FVC).

En resumen, efedrina y pseudoefedrina no muestran efectos ergogénicos a las dosis terapéuticas habitualmente utilizadas. En dosis superiores se demuestra que pseudoefedrina manifiesta un efecto ergogénico capaz de influir positivamente sobre el desempeño atlético.

COMBINACIÓN DE CAFEÍNA Y EFEDRINA

La ingesta de una combinación de cafeína (C) y efedrina (E) ha demostrado prolongar el tiempo de ejercicio hasta fatiga realizado en cicloergómetro a un 80% del VO₂max. Por otra parte, la combinación de 375 mg de C + 75 mg E produjo una significativa mejora en velocidad de deportistas que han realizado el Test del Combatiente de las Fuerzas Armadas Canadienses. Este estudio fue llevado a cabo en condiciones experimentales de doble ciego, contra placebo (Bell y Jacobs 1999).

En relación al efecto en pruebas anaeróbicas, también se ha informado de un beneficio significativo obtenido por la combinación C+E en varones no-entrenados que realizaron el Wingate test. Los autores proponen que la mejora en el desempeño anaeróbico observado podría ser el resultado de una acción estimulante de E sobre el SNC (aumento de la potencia durante la primera fase del test) y de C sobre el músculo esquelético (incremento del tiempo hasta fatiga) (Bell y cols 2001).

Cuando se han usado dosis de 5 mg/Kg de peso de cafeína y de 1 mg/Kg de efedrina, se ha logrado obtener un efecto ergogénico en ejercicio aeróbico de alta intensidad, pero con el problema de que el 25% de los atletas experimentaron náuseas y vómitos. La

reducción de las dosis a 4 mg/Kg para C y 0.8 mg/Kg para E mantuvo el efecto ergogénico en una magnitud semejante al observado para la dosis anterior, pero sin la incidencia de los efectos colaterales previamente señalados (Bell y cols 2000).

CONCLUSIONES

El ejercicio físico es un poderoso activador del sistema simpático, que a nivel cardiovascular, se manifiesta en aumento del débito minuto, alza de la presión arterial y taquicardia. Estas condiciones incrementan el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno por parte del miocardio. Aunque el uso de sustancias estimulantes puede tener efectos ergogénicos en ejercicio de alta intensidad y postergar la fatiga en pruebas de corta y larga duración, todos los estimulantes señalados en este trabajo tienen acción simpaticomimética por sí mismos. Ello significa que la combinación ejercicio físico más estimulantes producirá mayor activación simpática que el ejercicio sólo. El corazón aumentará aun más su demanda de oxígeno al trabajar bombeando mayor volumen de sangre contra una mayor presión arterial. Si el agente estimulante limita la circulación miocárdica por vasoconstricción coronaria, puede producir isquemia, infarto al miocardio, arritmias y muerte súbita. El alza desmedida de presión arterial también puede favorecer la generación de un accidente vascular encefálico.

Los antecedentes expuestos justifican la necesidad de educar a la población en general y a los atletas en particular, en relación a las graves consecuencias que pueden derivar del abuso de estimulantes centrales, tanto en situaciones recreativas como deportivas. Además de la necesidad de salvaguardar la salud física e integridad mental de los atletas, es importante

sostener y preservar la ética deportiva, asegurando que los atletas vencedores lo hagan en base a sus propios méritos y no gracias a un apoyo farmacológico indebido.

REFERENCIAS

- Bell DG, Jacobs I, McLellan TM, Zamecnick J. Reducing the dose of combined caffeine and ephedrine preserves the ergogenic effect. *Aviat Space Environ Med* 2000;71(4):415-9
- Bell DG, Jacobs I., Ellington K. Effect of caffeine and ephedrine ingestion on anaerobic exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(8):1399-403
- Bell DG, Jacobs I., Combined caffeine and ephedrine ingestion improves run times of Canadian Forces Warrior Test. *Aviat Space Environ Med* 1999 70(4):325-9
- Bracken ME, Bracken DR, Nelson AG, and Conlee RK. Effect of cocaine on exercise endurance and glycogen use in rats. *J Appl Physiol* 1988;64: 884-887
- Bracken ME, Bracken DR, Winder WW, and Conlee RK. Effects of various doses of cocaine on endurance capacity in rats. *J Appl Physiol* 1989;66:377-383
- Coleman DL, Ross TF, Naughton JL. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine abuse. *West J Med* 1982;136:444-6
- Chandler J.V., Blair S.N. The effect of amphetamines on selected physiological components related to athletic success. *Med Sci Sports Exerc* 1980;12(1):65-9

- Delbeke F.T. Doping in cyclism: results of unannounced controls in Flanders (1987-1994). *Int J Sports Med* 1996;(6):434-438
- George AJ. Central nervous system stimulants. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14(1):79-88
- Gill ND, Shield A, Blazeovich AJ, Zhou S, Weatherby RP. Muscular and cardiorespiratory effects of pseudoephedrine in human athletes. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(3):205-13
- Gillies H, Deman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. Pseudoephedrine is without ergogenic effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1996;81(6): 2611-2617
- Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetics drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996;366-84
- Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med* 1992;10:169-77
- Homsted B, Lindgren JE, Rivier L, Plowman T. Effects of coca chewing on hormonal and metabolic responses during prolonged submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1996;80(2):650-5
- Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345(5):351-358).
- Laties VG, Weiss B. The amphetamine margin in sports. *Fed Proc* 1981 Oct;40(12):2689-92
- Marquez-Magallanes JA, Koyal SN, Cooper CB, Kleerup EC, Tashkin DP. Impact of habitual cocaine smoking on the physiologic response to maximum exercise. *Chest* 1997;112:1008-16
- McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998;352:1433-37)
- McKeever KH, Hinchcliff KW, Gerken DF, et al. Effects of cocaine on incremental treadmill exercise on horses. *J Appl Physiol* 1993;75:2727-33
- Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, Winiford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991; 115:797-806
- Mittleman MA, Minzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999;99:2737-41
- Neimann J.L. Sudden Death in Athletes. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1985; 34(3):145-149
- Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:65-76
- Ricaurte GA, McCann UD. Assessing long-term effects of MDMA (Ecstasy). *Lancet* 2001;358:1831-1832.
- Ricaurte GA, Yuan J, Hatzidimitriou G, Cord BJ, McCann UD, Roggla G, Roggla M, Zeiner A, Roggla H, Deusch E, Wagner A, Hibbler A, Haber P, Laggner AN. Amphetamine do-

- ping in leisure-time mountain climbing at a medium altitude in the Alps. *Schweiz Z Sportmed* 1993;41(3):103-5
- Severe Dopaminergic Neurotoxicity in Primates After a Common Recreational Dose Regimen of MDMA ("Ecstasy"). *Science*. 2002 Sep 27;297(5590):2260-3.
 - Sidney KH, Lefcoe NM. The effect of ephedrine on the physiological and psychological responses to submaximal and maximal exercise in man. *Med Sci Sports* 1977;9(2):95-9
 - Sloan MA, Mattioni TA. Concurrent myocardial and cerebral infarctions after intranasal cocaine use. *Stroke* 1992;23(3):427-430
 - Swain RA, Harsha SM, Baenziger J, Saywell RM Jr. Do pseudoephedrine or phenylpropanolamine improve maximum oxygen uptake and time to exhaustion? *Clin J Sport Med* 1997;7:168-73
 - Villemagne V, Yuan J, Wong DF, Dannals RF, Hatzidimitriou G, Mathews WB, Ravert HT, Musachio J, McCann UD, Ricaurte GA. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamine comparable to those recreationally abused by humans: evidence from [11C]WIN-35,428 positron emission tomography studies and direct in vitro determinations. *J Neuroscience* 1998;18(1):419-427