

DEPENDENCIA DE LOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES-ANDROGENIZANTES Y MECANISMOS SUBYACENTES

M. Teresa Arnedo, Sonia Martínez-Sanchís y Alicia Salvador
Universidad de Valencia

Los estudios en humanos sugieren que, en algunos casos, el abuso de esteroides anabolizantes-androgenizantes (EAAs) puede desencadenar un síndrome de dependencia de sustancias psicoactivas según los criterios del DSM-IV y semejante al de otras sustancias de abuso tanto en la sintomatología como en los sistemas de neurotransmisión implicados. En su desarrollo parecen intervenir mecanismos de refuerzo secundario positivo y negativo. Los estudios en animales sugieren que también podrían intervenir mecanismos de refuerzo primario positivo. Estos estudios, además, han mostrado que la testosterona (T) puede actuar como estímulo discriminativo y es capaz de potenciar el efecto reforzante de otras sustancias de abuso. En la actualidad los mecanismos neuroquímicos del abuso y dependencia todavía no han sido suficientemente estudiados aunque se apunta que el sistema dopaminérgico podría intervenir en las propiedades apetitivas de la T mientras la acción del sistema opiáceo explicaría, en parte, los síntomas de abstinencia.

Anabolic-androgenic steroid dependence and underlying mechanisms. Studies in humans suggest that, sometimes, abuse of anabolic-androgenic steroids (AAS) can produce a psychoactive substance syndrome defined by DSM-IV criteria and similar to that of other abuse substances in the symptomatology and probably in the neurotransmission systems involved. Negative and positive secondary reinforcement seem to participate in the AAS dependence. In animals, the results of conditioned place preference indicate that a positive primary reinforcement mechanism is certainly possible too. However, results are contradictory. Studies in animals have shown that testosterone (T) acts as a discriminative stimulus and potentiates the reinforcing effect of other abused substances. At the present, the neurochemical mechanisms of abuse and dependence are not sufficiently studied. However, some studies suggest that the dopaminergic system could be responsible for the appetitive properties of T while the action of the opioid system could explain, partially, the withdrawal symptoms.

Los andrógenos son hormonas esteroideas derivadas del colesterol que contienen un esqueleto básico de cuatro anillos de car-

bono fusionados y cuyo principal representante es la testosterona (T). Estas hormonas poseen propiedades masculinizantes (efectos androgénicos) a la vez que favorecen el crecimiento de los tejidos (efectos anabólicos) (Wilson, 1988).

Los compuestos generalmente conocidos como esteroides anabolizantes son deriva-

Correspondencia: Alicia Salvador
Facultad de Psicología
Universitat de Valencia
46010 Valencia (Spain)
E-mail: Alicia.Salvador@uv.es

dos sintéticos de la T que fueron desarrollados en un intento por intensificar los efectos puramente anabólicos minimizando los efectos androgénicos (Haupt y Rovere, 1984). Sin embargo, este tipo de compuestos tienen, en mayor o menor medida, tanto acciones anabólicas como androgénicas en el organismo, por lo que se ha insistido en que su denominación debe ser la de «esteroides anabolizantes-androgenizantes» (EAAs) (Kochakian, 1976). Estos compuestos han tenido diversos usos terapéuticos entre los que destacan el tratamiento del hipogonadismo, de los trastornos del crecimiento, de la osteoporosis, del cáncer de mama, de anemias, de edemas hereditarios, de la depresión y de la menopausia (Lukas, 1993).

El consumo de EAAs por razones no terapéuticas comenzó en las décadas de los 50 y 60 entre los deportistas de élite (Kashkin y Kleber, 1989) como un medio de incrementar el tamaño muscular, la fuerza, la velocidad y en conjunto, el rendimiento deportivo (Wilson, 1988). En las últimas décadas, los EAAs han aumentado su popularidad entre deportistas de distintas disciplinas y niveles competitivos. Las personas que abusan de estas sustancias llegan a consumir dosis entre 10 y 100 veces superiores a la terapéutica (Lukas, 1993) y generalmente combinando diferentes EAAs («stacking»), muchas veces junto con otras hormonas o drogas (Kashkin y Kleber, 1989; Yesalis, 1992).

En la actualidad, el abuso de esteroides anabolizantes se ha extendido de forma alarmante en varios países occidentales. A menudo el comienzo del consumo se produce en la adolescencia, siendo la mejora de la apariencia física uno de los motivos más importantes (Buckley, Yesalis, Friedl, Anderson, Streit y Wright, 1988). En este sentido, y de forma creciente, se detectan consumidores cada vez más jóvenes (DuRant, Vaughn, Rickert, Ashworth, Newman y Slavens, 1993), a pesar de que las consecuen-

cias del consumo en este segmento de la población pueden llegar a ser más graves. Cuando el consumo de EAAs comenzó a popularizarse se asumió que estos compuestos tenían propiedades anabólicas con escasos efectos secundarios, sin embargo, actualmente se reconoce que su abuso tiene efectos secundarios tanto físicos como psicológicos (Salvador, Martínez-Sanchís, Moro y Suay, 1994; Lukas, 1996). A nivel físico, se han descrito casos de daño cerebral, infertilidad, lesiones músculo-esqueléticas, trastornos hepáticos y aumentos en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer (Friedl, 1993).

Uno de los aspectos que recientemente está recibiendo mayor atención es el desarrollo de dependencia de estas sustancias. Aunque hace años se sugirió que estas sustancias podrían generar adicción (Moore, 1988), no existían suficientes datos de apoyo. A partir de dos casos de aparente dependencia de los EAAs (Tennant, Black y Voy, 1988; Brower, Blow, Beresford y Fuelling, 1989) y de cierta evidencia indirecta de las propiedades psicoactivas de las hormonas sexuales se desarrolló la denominada «hipótesis de la adicción» (Kashkin y Kleber, 1989). Según ésta, el abuso de EAAs podría desencadenar un trastorno de dependencia similar al de otras sustancias de abuso y definido por los criterios de dependencia de sustancias psicoactivas del DSM-III-R (APA, 1987). Sin embargo, los autores reconocieron que la hipótesis de la adicción era meramente especulativa y necesitaba ser confirmada por la investigación científica.

En este trabajo se analizarán, en primer lugar, los datos existentes sobre la dependencia de los EAAs en humanos. En segundo lugar, se revisarán los estudios recientes en animales que han tratado de clarificar si la T y sus derivados sintéticos, al igual que otras sustancias de abuso, poseen propiedades apetitivas y pueden actuar como estímulos discriminativos. En tercer lugar, se ex-

pondrán los posibles mecanismos subyacentes a la dependencia de los EAAs y, por último, los sistemas de neurotransmisión que podrían estar implicados.

Criterios diagnósticos de la dependencia de las sustancias de abuso

Existe confusión en el empleo de términos como «adicción», «abuso» o «dependencia» (Brower, 1993; Lukas, 1996), llegándose incluso a utilizar de forma indistinta. Entre los manuales más ampliamente aceptados para la definición, clasificación y diagnóstico de dependencia y abuso de sustancias destaca el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (APA, 1995).

El DSM-IV establece que la característica esencial de la dependencia de sustancias consiste en «un grupo de síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella. Existe un patrón de administración repetida que a menudo lleva a la tolerancia, al síndrome de abstinencia y a una ingestión compulsiva de la sustancia» (APA, 1995). Este diagnóstico requiere «un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres o más ítems de los descritos en algún momento de un período continuado de 12 meses» (APA, 1995).

Los criterios para la dependencia de sustancias psicoactivas en el DSM-IV han sido parcialmente reformulados con respecto al DSM-III-R, que fue el utilizado para realizar el diagnóstico en los estudios analizados en esta revisión. Las principales diferencias entre ambas ediciones en lo que respecta al tema que nos concierne radican, en primer lugar, en que el DSM-IV incorpora el diagnóstico adicional de dependencia fisiológi-

ca, para el cual ha de cumplirse el criterio de tolerancia (criterio 1), el de abstinencia (criterio 2), o ambos. En segundo lugar, en el DSM-IV, además de integrar los tres criterios del DSM-III-R relativos a los síntomas de abstinencia en un solo criterio, se incluye otro referido a la persistencia del consumo a pesar de su conexión con problemas físicos y psicológicos (criterio 7). Cuando la dependencia sólo se caracteriza por un patrón de uso compulsivo (cumpliéndose al menos tres de los criterios 3-7) no se puede decir que exista dependencia fisiológica.

Dependencia de los EAAs

Estudios de caso único

A finales de los 80 se publicaron tres estudios de caso único que describían a consumidores que parecían haber desarrollado dependencia de los EAAs, al mostrar una incapacidad persistente de interrumpir su consumo. Según los propios sujetos, esta incapacidad se debía a los graves síntomas del síndrome de abstinencia como el deseo intenso por la sustancia («craving»), depresión y pensamientos suicidas (Tennant et al., 1988; Brower et al., 1989; Hays, Littleton y Stillner, 1990) junto con la pérdida de los beneficios físicos, deportivos y psicológicos derivados del consumo (Brower et al., 1989; Hays et al., 1990). El consumo se mantenía a pesar de los efectos adversos, ya que los sujetos experimentaron dificultades en su relación con las personas de su entorno habitual (Brower et al., 1989), así como ira e insomnio (Hays et al., 1990) durante los períodos de consumo.

En cuanto a los motivos para el inicio y mantenimiento del consumo, parecían intervenir tanto la insatisfacción con la imagen corporal (Tennant et al., 1988; Brower et al., 1989) como la mejora en el rendimiento deportivo (Brower et al., 1989). Sin embargo, posteriormente el consumo parecía utilizar-

se como herramienta para combatir la depresión (Brower, 1992) y otros síntomas de abstinencia. Sólo en un caso, se realizó un diagnóstico formal de dependencia según los criterios del DSM-III-R, ya que cumplía seis de los nueve síntomas de este síndrome (Brower et al., 1989).

Estudios de grupos

Poco después se publicaron cuatro estudios de campo en los que se utilizó el DSM-III-R para diagnosticar la posible dependencia de los EAAs. En estos trabajos se observaba una amplia variabilidad en los porcentajes de sujetos que fueron diagnosticados como dependientes de los EAAs, oscilando entre un 12.90% (Dimeff y Malone, 1991) y un 75% (Brower, Eliopoulos, Blow, Catlin y Beresford, 1990), si bien hay que resaltar que la muestra de este último estudio estaba compuesta por sólo ocho sujetos. Esta disparidad en los resultados podría ser debida a diferencias en las características individuales y/o en los patrones e historia de consumo de los usuarios. De hecho, en el estudio con mayor porcentaje de personas dependientes predominaba un patrón de consumo caracterizado por largos períodos de administración y uso de «cócteles» de esteroides inyectables y orales.

Los datos procedentes de los dos únicos estudios en los que se detalló el porcentaje de sujetos que cumplía cada criterio del síndrome sugieren que el abuso de EAAs podría conducir a la dependencia (Brower et al., 1990). El criterio «presencia de síntomas tras la retirada del consumo» (síntoma 8 del DSM-III-R), que es un indicador de dependencia fisiológica, fue el experimentado con mayor frecuencia, concretamente por un 100% y un 84% de cada muestra respectivamente (Brower et al., 1990; Brower, Blow, Young y Hill, 1991). El «consumo de la sustancia para evitar los síntomas de abstinencia» (criterio 9), uno de los motivos

más aludidos en los estudios de caso único, no fue descrito por ninguno de los deportistas de uno de los estudios y sólo fue experimentado por un 4% de la muestra del segundo trabajo (Brower et al., 1991). La presencia de tolerancia fue descrita por un 18% de una de las muestras (Brower et al., 1991) y estuvo ausente en la otra. Sin embargo, se ha descrito que el consumo de EAAs incrementa en frecuencia y cantidad en los consumidores crónicos (Taylor, 1987), aunque según Cicero y O'Connor (1990), dichos incrementos podrían deberse a la creencia de que los beneficios serán mayores y no a que realmente se produzca tolerancia.

En cuanto al resto de síntomas, la mitad de los sujetos de los estudios manifestaron «que su consumo de estas sustancias era superior al que tenían intención de hacer» (Brower et al., 1990; Brower et al., 1991). También fue elevado el porcentaje de consumidores que reconocieron «el uso continuado de la sustancia a pesar de los problemas producidos por el consumo» (87.5% y 37%). Ambos síntomas también fueron descritos en los estudios de caso único, indicando que en los consumidores de EAAs podría producirse una pérdida de control del consumo. Es posible que el abuso de EAAs implique la dedicación de un tiempo considerable a actividades relacionadas con el consumo de estas sustancias, que pueden comenzar a dominar y destruir la vida personal del consumidor (Kashkin y Kleber, 1989).

Evidencia adicional

Otros estudios han analizado patrones de consumo y actitudes hacia los EAAs, observando en algunos de los consumidores una constelación de conductas y actitudes que podrían ser indicativas de una posible dependencia de los EAAs. En éstos suele observarse una historia de consumo definida por un inicio temprano y un elevado nú-

mero de ciclos de uso (períodos «on») en los que se han combinado varios EAAs en distintas formas de administración y a altas dosis, con fases de descanso intercaladas (períodos «off») (Yesalis, Anderson, Buckley y Wright, 1990). Estos sujetos suelen percibir una prevalencia de consumo entre los miembros de su grupo social mayor que la real, lo cual sugeriría que podrían estar tratando de justificar su conducta de consumo. También se observa en algunos usuarios una tendencia a minimizar los riesgos para la salud derivados del consumo, incluso parecen «desconocer» en mayor medida que los no consumidores los efectos negativos de estas sustancias. Además, algunos de los consumidores han manifestado que «no dejarían de consumir EAAs aunque se probase de manera indudable que estas sustancias producen patologías graves», indicando que probablemente antepondrían el consumo incluso a su bienestar físico. Por último, en cuanto a la autopercepción corporal, la mayoría de los consumidores suelen percibir su salud y fuerza física como excelente (Yesalis et al., 1990). Sin embargo, se ha descrito cierta distorsión en la autopercepción de la imagen corporal, que han denominado «anorexia nerviosa inversa» y que se caracteriza por considerar las propias ganancias en masa muscular como insuficientes o mínimas a pesar de la evidencia real contraria. Se cree que este mecanismo puede estar induciendo y perpetuando el consumo (Brower et al., 1991).

Mecanismos subyacentes a la dependencia de los EAAs

Se han propuesto dos tipos de mecanismos: el refuerzo positivo y el refuerzo negativo (Brower, 1992, 1993; Lukas, 1996). Parece existir acuerdo sobre la actuación de mecanismos de refuerzo positivo secundario en la dependencia de los EAAs, basados en los beneficios psicológicos, sociales y fí-

sicos derivados del consumo prolongado. Los siguientes factores podrían actuar como potentes reforzadores positivos del consumo: los efectos psicológicos positivos como aumento de la confianza, el deseo sexual y la euforia (Lukas, 1996), los incrementos en la aceptación y aprobación por parte del entorno social (Kashkin y Kleber, 1989) y un mejor estado físico (Yesalis et al., 1990) que se traduce en incrementos en la capacidad de entrenamiento y competitividad (Kashkin y Kleber, 1989).

Sin embargo, también parecen estar interviniendo mecanismos de refuerzo negativo. Según describen los propios consumidores, la auto-administración podría perpetuarse para evitar tanto el síndrome de abstinencia (Tennant et al., 1988; Brower et al., 1989; Hays et al., 1990) como la pérdida de los beneficios adquiridos durante el consumo. Tras la interrupción del consumo, los usuarios de EAAs observan que su tamaño y fuerza disminuyen, asociados a una pérdida de masa muscular (Kashkin y Kleber, 1989). Este efecto repercute tanto en la autoestima, construida en base a la imagen corporal, como en la autoconfianza sobre la propia competencia deportiva en el caso de los deportistas. Además, también parece producirse una pérdida de las ganancias psicológicas, y probablemente, del refuerzo social experimentados durante la etapa de consumo.

Donde parece haber menos acuerdo es respecto a la existencia de mecanismos de refuerzo primario. Este planteamiento se sustenta, según Brower (1993), en la evidencia de que los EAAs actúan sobre el SNC, posiblemente a través de los receptores de andrógenos que son especialmente numerosos en el hipotálamo, y en áreas como el hipocampo, la amígdala medial, el septum lateral y la corteza (McGinnis, Williams y Lumia, 1996; Le Grevès, Huang, Johansson, Thörnwall, Zhou y Nyberg, 1997). Los estudios de campo que han des-

critos sentimientos de euforia y bienestar asociados al consumo prolongado de esta sustancia podrían suponer un apoyo a esta hipótesis. Sin embargo, se desconoce si tales efectos son resultado de una acción cerebral directa, como ocurre con otras sustancias de abuso, o son dependientes de las expectativas del consumidor y de otros beneficios experimentados, como los incrementos en fuerza y tamaño muscular.

Probablemente, todos los factores descritos y sus interacciones podrían estar contribuyendo al desarrollo de la dependencia, modulados por las diferencias individuales. Parece necesario investigar los mecanismos subyacentes a la dependencia, ya que su remisión puede depender no sólo de su gravedad y de las características del consumidor, sino también del mecanismo concreto implicado (Brower, 1993)

Estudios sobre dependencia de los EAAs en animales

Recientemente se han publicado varios estudios sobre la dependencia de los EAAs, usando diversas técnicas que han mostrado ser valiosas herramientas en el estudio de otras sustancias de abuso (Cicero y O'Connor, 1990). Concretamente, se ha empleado el condicionamiento de aversión al gusto, el condicionamiento de preferencia de lugar (CPL) y la autoestimulación eléctrica intracraneal para poner a prueba si la administración de EAAs induce un estado reforzante que explique la dependencia de estas sustancias.

Condicionamiento de aversión

Esta técnica ha sido utilizada con dos objetivos: primero, para analizar las propiedades de los EAAs como estímulos aversivos condicionados (Ganesan, Rosellini, y Svare, 1993) y segundo, como estímulos discriminativos (De Beun, Jansen, Slangen, y Van de Poll, 1992).

Varios estudios han abordado el primer objetivo estableciendo asociaciones entre el tratamiento hormonal y un estímulo aversivo incondicionado (Miele, Rosellini y Svare, 1988; Ganesan et al., 1993). En estos trabajos la T y sus derivados no mostraron tener propiedades aversivas, a diferencia de otros esteroides sexuales, como la progesterona y el estradiol, que sí parecen poseerlas (Ganesan et al., 1993). Sin embargo, se ha observado que los EAAs pueden inducir preferencia por diversas sustancias. Concretamente, el decanoato de nandrolona (DN) induce preferencia por una dieta alimenticia y por una bebida azucarada mientras que el cipionato de T también induce esta última preferencia (Ganesan et al., 1993), lo que sugiere que los EAAs tienen propiedades apetitivas.

De Beun et al. (1992) contrastaron la hipótesis de que la T puede actuar como un estímulo discriminativo generador de un estado fisiológico que actúe como clave capaz de controlar la conducta. Los animales, ratas gonadectomizadas de ambos sexos, fueron entrenados en discriminar entre T (1 mg/kg) y vehículo. En las sesiones H (hormona), se administraba T al grupo experimental 60 minutos antes de comenzar la sesión y cloruro de litio una vez terminada. En las sesiones V (vehículo), al grupo experimental se le administraba vehículo antes de la sesión y cloruro de sodio tras ésta. El grupo control recibía el mismo tipo de sustancias que el grupo experimental antes de las sesiones, sin embargo, se le administraba cloruro de sodio tras los dos tipos de sesiones. Durante las sesiones, al animal se le permitía el libre acceso a una solución dulce, realizándose un registro de la cantidad ingerida. Una vez que los animales experimentales alcanzaron el criterio de discriminación se realizaron los tests de generalización. En ellos, 60 minutos antes de la sesión tanto los controles como los experimentales recibían una inyección de T y tras la sesión

una de cloruro de sodio. En esta fase, cada animal realizó seis sesiones, cada una de ellas correspondiente a una de las dosis de T (0, 0.125, 0.25, 0.5, 1, y 2 mg/kg). Se observó que en los machos del grupo experimental existía una relación significativa entre la dosis de T y la cantidad de sacarina consumida, concretamente se produjo una supresión significativa del consumo en comparación con el grupo control. Todas las dosis por debajo de la administrada durante el tratamiento (1 mg/kg) difirieron del efecto de ésta en los tests de generalización, sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la cantidad de sacarina consumida entre las dosis de 1 mg/kg y la de 2 mg/kg.

Este estudio demostró que, en ratas macho, la T permite la adquisición y mantenimiento del control de estímulos sobre la respuesta, evidenciando que puede actuar como «clave» distintiva para los animales. En humanos, la evidencia en torno a si los consumidores de EAAs pueden discriminar entre esteroides y placebo por sus efectos es contradictoria (Cicero y O'Connor, 1990). Por otro lado, subraya la existencia de diferencias sexuales en las propiedades recompensantes de la T, ya que en las hembras no se produjo condicionamiento, a pesar de recibir dosis superiores a las de los machos. Es necesario explorar otros EAAs y a otras dosis antes de extraer conclusiones definitivas sobre las propiedades apetitivas de la T en hembras, además de otro tipo de efectos (organizacionales).

Condicionamiento de preferencia de lugar

Esta técnica ha sido frecuentemente utilizada para evaluar las propiedades apetitivas tanto de recompensas naturales como de sustancias psicoestimulantes. Las propiedades recompensantes de una sustancia son inferidas a partir de la tendencia de los animales a preferir un lugar previamente neu-

tro que ha sido asociado con las consecuencias afectivas derivadas de la administración de una sustancia. Diversos estudios han mostrado, utilizando esta técnica, que algunos esteroides sexuales, como el estradiol, pueden actuar como estímulos apetitivos (De Beun, Jansen, Smeets, Niesing, Slangen y Van de Poll, 1991), sin embargo, son todavía escasas las investigaciones sobre la T.

El CPL se ha utilizado para medir el valor reforzante de la administración periférica de T (De Beun et al., 1992; Alexander, Packard y Hines, 1994) y más recientemente de la administración intracraneal (Packard, Cornell y Alexander, 1997). En el primer estudio de los citados la preferencia de lugar por el compartimento asociado a la T se indujo en las ratas macho gonadectomizadas tratadas con la dosis de 1 mg/kg de T, mientras que no se produjo con la dosis de 0.5 mg/kg. En hembras, a pesar de que las dosis de T fueron mayores que en los machos, no se produjo condicionamiento con ninguna de ellas (De Beun et al., 1992). En el segundo estudio, con ratas macho intactas, las dosis de 0.8 y 1.2 mg/kg de T produjeron condicionamiento, efecto que no fue observado con la dosis de 0.4 mg/kg (Alexander et al., 1994). En el tercer estudio se indujo preferencia de lugar con las dos dosis más altas (0.0025 y 0.005 mg) de las tres utilizadas (Packard et al., 1997). Los resultados de este estudio sugieren que el núcleo accumbens es una de las estructuras responsables de los efectos recompensantes observados tras la administración periférica de T.

En conclusión, la dosis parece ser una importante variable que modula el valor recompensante de los EAAs en el CPL. Mientras en ratas macho gonadectomizadas se observó condicionamiento con la dosis de 1 mg/kg, en intactas se produjo con las dosis de 0.8 y 1.2 mg/kg, además, en ambos casos no se produjo con dosis por debajo de 0.8 mg/kg. Por tanto, las propiedades recom-

pensantes de la T parecen producirse con dosis que inducen niveles hormonales superiores al rango fisiológico (Alexander et al., 1994).

Autoestimulación eléctrica intracraneal

Esta técnica ha sido frecuentemente empleada para evaluar las propiedades recompensantes de diversas sustancias de abuso. Su base radica en que cambios en la autoestimulación reflejan los efectos de la sustancia sobre los sistemas cerebrales del refuerzo. Clark, Lindenfeld y Gibbons (1996) analizaron el efecto de dosis altas de EAAs sobre los sistemas de recompensa cerebral, utilizando la autoestimulación intracraneal en el hipotálamo lateral. En este estudio no se encontraron diferencias entre los animales tratados durante dos semanas con 1 mg/día de metandrostenoona y los controles en la autoestimulación cerebral. Tras el tratamiento durante 15 semanas con un «cóctel» de EAAs (cipionato de T, DN y boldenona), tampoco se observaron cambios en la autoestimulación cerebral pero, sin embargo, se produjo una reducción significativa en la tasa máxima de presión de la palanca que podría ser debida a un leve incremento en la aversión producida por las frecuencias de estimulación más altas (Clark et al., 1996). En este mismo experimento se evaluó si el efecto reforzante de una sola administración de sulfato de D-anfetamina (0.5 mg/kg) podría verse afectado tras el tratamiento con EAAs. Se encontró que la administración del «cóctel» produjo un incremento en las propiedades recompensantes de la D-anfetamina. Una de las posibles explicaciones sugeridas por los autores, hace referencia a la existencia de una sensibilización de los sistemas de recompensa cerebrales. En nuestra opinión plantea la posibilidad de que los EAAs favorezcan la dependencia de otras drogas. Este sería un punto de análisis interesante puesto

que el abuso de EAAs suele combinarse con la auto-administración de otros tipos de sustancias ilegales. Los consumidores de EAAs frecuentemente consumen también cocaína, alcohol o marihuana (DuRant et al., 1993). Si este resultado fuese confirmado, implicaría que los EAAs podrían estar aumentando los efectos placenteros de otras sustancias, lo cual supondría un refuerzo importante del consumo de EAAs.

Así como los estudios realizados con CPL son unánimes en mostrar que la T tiene propiedades reforzantes, en cuanto a la autoestimulación intracraneal, no se observaron variaciones en los sistemas de refuerzo tras la administración de EAAs en ratas macho. Por otro lado, las ratas parecen no auto-administrarse EAAs, aunque estos datos (Cicero y O'Connor, 1990) no han sido posteriormente corroborados. Estos resultados tal y como sugiere Lukas (1996) podrían ser explicados por el intervalo temporal transcurrido entre la administración de EAAs y la aparición de sus efectos.

Por tanto, los resultados acumulados acerca de las propiedades reforzantes de la T y sus derivados, dependen del tipo de técnica y/o de paradigma de investigación utilizado, del sexo de los animales y de la dosis.

Sustratos neuroquímicos de la dependencia de los EAAs

Desde la popularización del consumo de EAAs se han establecido diversas semejanzas con otras sustancias de abuso. Ya en la década de los 70, Itil (1976) observó que estas sustancias producían cambios electroencefalográficos similares a los obtenidos tras el consumo de anfetaminas y antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, no fue hasta la formulación de la «hipótesis de la adicción» cuando se empezó a relacionar los patrones de auto-administración, los efectos del consumo y la retirada de los EAAs con los de

otras sustancias de abuso. Estas similitudes fueron el punto de partida para el estudio de los sistemas de neurotransmisión implicados en la dependencia de los EAAs.

Semejanzas con otras sustancias de abuso

En la literatura especializada, el comportamiento de los EAAs ha sido comparado con el de sustancias de abuso tan dispares como los estimulantes, los opiáceos y los alucinógenos en un intento por construir una hipótesis de trabajo que permita abordar el estudio experimental de la dependencia y del síndrome de abstinencia.

En el primer estudio publicado sobre dependencia de los EAAs se citó su semejanza con la dependencia de los opiáceos, en base a las características clínicas del síndrome de abstinencia (Tennant et al., 1988), lo que ha sido confirmado posteriormente (Brower et al., 1990; Brower et al., 1991). A partir del primer estudio, se planteó la hipótesis de que el síndrome de abstinencia de los EAAs podría seguir un curso con dos fases, la primera de ellas caracterizada por síntomas comunes a la abstinencia de los opiáceos y la segunda por síntomas depresivos (Kashkin y Kleber, 1989), esta segunda fase es posterior y sus síntomas son independientes de los síntomas de abstinencia agudos.

Según Kashkin y Kleber (1989), la cocaína es la sustancia que sigue patrones de consumo y abstinencia más parecidos a los de los EAAs. En ambos casos, el consumo podría estar perpetuándose por recompensas directas junto con refuerzo social. Además, en el síndrome de abstinencia de ambas sustancias suele observarse una depresión retardada caracterizada por anhedonia, pérdida del deseo sexual y pensamientos suicidas. Estas semejanzas han llevado a recomendar en el caso de los EAAs, el tratamiento con antidepresivos, que ha resultado efectivo para tratar el síndrome de abstinencia de cocaína (Brower et al., 1989).

Más recientemente, las características del abuso de EAAs se han relacionado con las de los alucinógenos. Al igual que podría suceder con los EAAs, el LSD es objeto de abuso en humanos y, sin embargo, no está sujeto a autoadministración en animales lo que podría deberse a otras variables como la disponibilidad de otros refuerzos y las expectativas (Lukas, 1996).

Las características del patrón de abuso de los EAAs (stacking) así como el hecho de que la mayoría de estas sustancias se adquieran en el mercado negro podría contribuir a explicar el complejo comportamiento de dichos compuestos y la consiguiente disparidad de hipótesis explicativas.

Sistemas de neurotransmisión

Algunos autores han sugerido que el *sistema dopaminérgico* podría ser fundamental en el papel reforzante de los EAAs (Clark et al., 1996; Packard et al., 1997), al igual que ocurre con los estimulantes y con estímulos naturales. Diversos estudios han puesto de manifiesto que las variaciones en los niveles de andrógenos afectan a los niveles de dopamina en determinadas áreas cerebrales. La castración reduce las concentraciones de DA en el núcleo accumbens, revirtiéndose este efecto tras el tratamiento con T (Mitchell y Stewart, 1989). Además, las mayores concentraciones de T están en el hipotálamo, el área preóptica y la sustancia negra, lo que sugiere que la T podría estar actuando sobre el sistema dopaminérgico nigrostriatal (Bixo, Backstrom, Winblad y Andersson, 1995). Por otro lado, se ha demostrado en ratas que el núcleo accumbens contiene receptores de andrógenos, si bien en bajo número (Sar y Stumpf, 1973). Por lo que, las propiedades apetitivas de la T podrían estar mediatizadas por su interacción con el sistema dopaminérgico (Alexander et al., 1994). Los resultados obtenidos sobre los efectos reforzantes de la T administrada

en el núcleo accumbens (Packard et al., 1997) apuntan a que los EAAs interactúan con el sistema dopaminérgico mesolímbico.

Otros estudios han analizado cómo los niveles de T afectan a distintos parámetros del *sistema serotoninérgico*. La castración aumenta las concentraciones cerebrales de serotonina, siendo este efecto reversible con la administración de T (Bonson, Johnson, Fiorella, Rabin y Winter, 1994). De forma inversa, la administración crónica de EAAs podría producir reducciones prolongadas en la neurotransmisión serotoninérgica (Bonson y Winter, 1992) y en sus metabolitos (Bonson et al., 1994), afectando también a la densidad de receptores en áreas límbicas (Mendelson y McEwen, 1990).

Existe cierta evidencia indirecta de la participación del *sistema noradrenérgico* en los mecanismos bioquímicos de la dependencia de los EAAs como consecuencia de la actuación de los péptidos opiáceos. Los EAAs podrían modular la actividad opiácea en el cerebro, de tal modo que los opiáceos mediarían sus efectos sobre el SNC (Johansson, Ray, Zhou, Huang, Karlsson y Nyberg, 1997). Según Kashkin y Kleber (1989), dos evidencias apoyan esta tesis, por un lado, las reducciones en los niveles de β -endorfinas observadas cuando se producen descensos en las hormonas esteroideas, y por otro, la intervención de los opiáceos endógenos en la acción de feedback negativo de los esteroides sexuales sobre la liberación de gonadotropinas.

Paralelamente, se han detectado síntomas de hiperactividad noradrenérgica central como ansiedad, irritabilidad, insomnio o anorexia, tanto tras una reducción brusca de los niveles de hormonas esteroideas por causas naturales (Hamilton, Parry y Blumenthal, 1988) como durante los síndromes de abstinencia en consumidores de EAAs. En base a lo anterior, Kashkin y Kleber (1989) hipotizaron que una reducción en los niveles de esteroides en sangre ocasionaría una dis-

minución brusca de la actividad opiácea endógena y dicha disminución podría precipitar un síndrome de retirada hiperadrenérgico agudo. La administración de un cóctel de EAAs parece producir alteraciones en los niveles de β -endorfinas en diversas áreas cerebrales (Menard, Hebert, Dohanich y Harlan, 1995). Recientemente se ha encontrado que una inyección diaria durante 14 días de 15 mg/kg de DN produce un aumento de unas 20 veces la concentración de β -endorfinas en el área tegmental ventral, lo que hace pensar en que la estimulación de los EAAs de los sistemas de refuerzo podría ser por mediación opioide (Johansson et al., 1997).

Discusión

La dependencia de los EAAs es un tema actualmente abierto. Algunos autores opinan que la literatura especializada apoya claramente la dependencia de los EAAs como un fenómeno clínico que ha sido observado repetidamente en distintos momentos, entornos y por múltiples profesionales (Brower, 1992). Sin embargo, las deficiencias metodológicas de los estudios en humanos han favorecido el cuestionamiento de dicha afirmación. Los sesgos en la selección de las muestras, las diferencias individuales, la dudosa autenticidad de las sustancias obtenidas en el mercado negro y la ausencia de analítica que confirme el consumo dificultan la validez de los resultados y de las conclusiones obtenidas (Cicero y O'Connor, 1990; Lukas, 1993). La investigación futura en este punto debería subsanar estas deficiencias, ya que la evidencia, aunque confusa, sugiere que al menos en ciertos casos, el consumo de EAAs puede conducir al desarrollo de la dependencia de estas sustancias.

Tal y como Brower (1993) destacó, la revisión de la literatura muestra que no todos los consumidores de EAAs se convierten en dependientes. En los estudios revisados se

observaron importantes diferencias en el porcentaje de casos diagnosticados según el DSM-III-R. Además, no se ha descrito ningún caso de dependencia con dosis terapéuticas por prescripción médica (Lukas, 1993). Estas divergencias podrían explicarse en términos de propensión o, como algunos autores han propuesto, «susceptibilidad» de desarrollar adicción (Kashkin y Kleber, 1989; Brower, 1992). Los estudios revisados han mostrado que una historia de consumo caracterizada por dosis supraterapéuticas autoadministradas durante largos períodos de tiempo, inicio temprano del consumo y administración simultánea de varios EAAs, parece conducir con mayor probabilidad a la dependencia (Yesalis et al., 1990; Brower, 1993), aunque las dosis y la duración del tratamiento requeridas para que se desarrolle no se conocen (Lukas, 1993) y probablemente no se pueden predecir. Otras variables que han sido relacionadas con la vulnerabilidad a la dependencia de los EAAs son una autopercepción corporal distorsionada, la tendencia a asumir riesgos, a infravalorar los efectos dañinos de los EAAs y a sobreestimar la prevalencia del consumo en el grupo social al que se pertenece, además de otros factores como la vulnerabilidad genética y una historia personal de dependencia de otras sustancias (Brower, 1989).

Algunos casos de dependencia de los EAAs parecen tener importantes similitudes con la dependencia de otras sustancias de abuso en los patrones de consumo, la sintomatología y los sistemas de neurotransmisión posiblemente implicados. Sin embargo, la mayoría de la evidencia sobre los mecanismos neuroquímicos de la dependencia de los EAAs es indirecta. Monoaminas como la serotonina y la dopamina han sido implicadas en la mediación de los efectos de los EAAs, sobre todo la última, que podría mediatizar los efectos recompensantes de estas sustancias. De hecho, los resultados de un estudio reciente implican al sistema dopa-

minérgico mesolímbico en las propiedades afectivas de la T y sus derivados. Por otro lado, la acción de los péptidos opiáceos sobre la noradrenalina podría intervenir en la producción de los síntomas de abstinencia.

Los mecanismos a nivel cerebral implicados en la posible dependencia de los EAAs han comenzado a ser estudiados recientemente. El núcleo accumbens, estructura cerebral de inervación dopaminérgica, mediatiza los efectos de reforzantes de diversas sustancias de abuso. Los estudios sobre los efectos reforzantes de la testosterona (Packard et al., 1997; Alexander et al., 1994; De Beun et al., 1992) sugieren que la activación de los receptores de andrógenos situados en esta estructura podrían estar implicados en los efectos reforzantes de los EAAs. Dichos efectos parecen producirse a través de la interacción de la testosterona y sus receptores con el sistema dopaminérgico mesolímbico. Sin embargo, este podría no ser el único mecanismo en el que se sustente la dependencia de los EAAs, ya que el sistema de opioides endógenos también parece estar implicado. Existe evidencia de que los EAAs producen alteraciones en los niveles de β -endorfinas en determinadas áreas cerebrales (Menard et al., 1995). Más concretamente, la administración de EAAs provoca un aumento en los niveles de β -endorfinas en el área tegmental-ventral (ATV) (Johansson et al., 1997). Según estos autores, esta estructura contiene neuronas gabaérgicas en las que hay receptores μ . La administración de EAAs, produciría aumentos en los niveles de β -endorfinas, lo cual a su vez activaría estos receptores en el ATV, provocando una reducción en la inhibición gabaérgica que incrementa la actividad dopaminérgica del núcleo accumbens. Por tanto, esta sería una vía indirecta de estimulación del núcleo accumbens. Posiblemente, tanto la acción directa de los EAAs sobre esta estructura como la acción indirecta, a través de los opioides endógenos, estén im-

plicadas en los efectos reforzantes de estas sustancias.

Los estudios con animales suponen una importante contribución al tema. Mediante éstos se han observado las propiedades de la T como estímulo discriminativo y se han encontrado indicios de que el tratamiento con EAAs podría potenciar el efecto reforzante de otras sustancias de abuso. Por otro lado, aunque hay divergencias entre los escasos estudios dirigidos a estudiar las propiedades de la T y sus derivados como estímulos apetitivos, los datos procedentes de los estudios de CPL son consistentes en mostrar que la T administrada periféricamente, podría tener propiedades apetitivas en ratas macho. En hembras disponemos de los datos de un solo estudio, en el cual no se encontraron efectos, lo que podría deberse a que el rango de dosis con el que se produciría condicionamiento podría ser diferente, posiblemente debido a los efectos organizadores y/o las diferencias sexuales en los ni-

veles endógenos de esteroides sexuales o, simplemente, el condicionamiento podría no producirse. Los futuros estudios deberían dirigirse a resolver y explicar las aparentes contradicciones en los resultados obtenidos con diferentes técnicas. Y, si se demostrase la supuesta dilación entre la administración de EAAs y sus efectos, debería optarse, como ya ha sido propuesto, por la utilización de modelos animales que se adecuasen a estas características, empleando reforzadores condicionados (Lukas, 1996). Además, los estudios en animales podrían ser utilizados para explorar los mecanismos neuroquímicos que subyacen a la dependencia de sustancias.

Finalmente, la investigación sobre las variables predictoras de dependencia y de los mecanismos que la sustentan supondría una importante fuente de orientación del diseño de programas de prevención y de tratamiento, que ya han comenzado a desarrollarse (Brower, 1993).

Referencias

- Alexander, G.M., Packard, M.G. y Hines, M. (1994). Testosterone has rewarding affective properties in male rats: Implications for the biological basis of sexual motivation. *Behavioral Neuroscience*, 108 (2), 424-428.
- American Psychiatric Association Advisory Committees on Diagnostic Categories. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd. edition revised). Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association Advisory Committees on Diagnostic Categories. (1995). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th. edition). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Bixo, M., Backstrom, T., Winblad, B. y Andersson, A. (1995). Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *Journal of Steroid Biochemistry*, 55(3-4), 297-303.
- Bonson, K.R., Johnson, R.G., Fiorella, D., Rabin, R. y Winter, J.C. (1994). Serotonergic control of androgen-induced dominance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49(2), 313-322.
- Bonson, K.R. y Winter, J.C. (1992). Reversal of testosterone-induced dominance by the serotonergic agonist quipazine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 42, 809-813.
- Brower, K.J. (1989). Rehabilitation for anabolic-androgenic steroid dependence. *Clinical Sports Medicine*, 1, 171-181.
- Brower, K.J. (1992). Anabolic steroids. Addictive, psychiatric, and medical consequences. *The American Journal of Addictions*, 1(2), 100-114.
- Brower, K.J. (1993). Anabolic steroids: Potential for physical and psychological dependence. En: C.E. Yesalis (ed.). *Anabolic Steroids in Sport and Exercise* (pp. 193-213). New York: Human Kinetics Publishers.

- Brower, K., Blow, F., Beresford, T. y Fuelling, C. (1989). Anabolic-androgenic steroid dependence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50, 31-33.
- Brower, K.J., Blow, F.C., Young, J.P. y Hill, E.M. (1991). Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence. *British Journal of Addiction*, 86, 759-768.
- Brower, K.J., Eliopoulos, G.A., Blow, F., Cattlin, D. y Beresford, T. (1990). Evidence for physical and psychological dependence on anabolic androgenic steroids in eight weight lifters. *Clinical and Research Reports*, 147(4), 510-512.
- Buckley, W.E., Yesalis, C.E. III, Friedl, K.E., Anderson, A.W., Streit, A.L. y Wright, J.E. (1988). Estimated prevalence of anabolic steroid use among male highschool seniors. *Journal of the American Medical Association*, 260, 3.441-3.445.
- Clark, A.S., Lindenfeld, R.C. y Gibbons, C.H. (1996). Anabolic-androgenic steroids and brain reward. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(3), 741-745.
- Cicero, T.J. y O'Connor, L.H. (1990). Abuse liability of anabolic steroids and their possible role in the abuse of alcohol, morphine, and other substances. En: G.C. Lin y L. Erinoff (eds.), *Anabolic Steroid Abuse* (pp.1-28). Washington: NIDA Research Monograph Series.
- De Beun, R.D., Jansen, E., Smeets, M.A., Niesing, J., Slangen, J. y Van de Poll, N.E. (1991). Estradiol-induced conditioned taste aversion and place aversion in rats: Sex- and dose-dependent effects. *Physiology and Behavior*, 50, 995-100.
- De Beun, R.D., Jansen, E., Slangen, J. y Van de Poll, N.E. (1992). Testosterone as appetitive and discriminative stimulus in rats: sex and dose-dependent effects. *Physiology and Behavior*, 52, 629-634.
- Dimeff, R. y Malone, D. (1991). Psychiatric disorders in weightlifters using anabolic steroids. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18, 104.
- DuRant, R.H., Vaughn, R.I., Rickert, V.I., Ashworth, C.S., Newman, C. y Slavens, G. (1993). Use of multiple drugs among adolescents who use anabolic steroids. *The New England Journal of Medicine*, 32, 922-926.
- Friedl, K.E. (1993). Effects of anabolic steroids on physical health. En: C.E. Yesalis (ed.), *Anabolic Steroids in Sport and Exercise* (pp. 193-213). New York: Human Kinetics Publishers.
- Ganesan, R., Rosellini, R.A. y Svare, B. (1993). Investigation of anabolic steroids in two taste aversion paradigms. *Appetite*, 20, 1-11.
- Hamilton, J.A., Parry, B.L. y Blumenthal, S.J. (1988). The menstrual cycle in context, I: affective syndromes associated with reproductive hormonal changes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49, 474-480.
- Haupt, H.A. y Rovere, G.D. (1984). Anabolic steroids: A review of the literature. *The American Journal of Sports Medicine*, 12, 469-484.
- Hays, L.R., Littleton, S. y Stillner, V. (1990). Anabolic steroid dependence. *American Journal of Psychiatry*, 147, 122.
- Itil, T.M. (1976). Neurophysiological effects of hormones in humans: Computer EEG profiles of sex and hypothalamic hormones. En: J. Sachar (ed.), *Hormones, Behavior and Psychopathology* (pp. 31-40). New York: Raven Press.
- Johansson, P., Ray, A., Zhou, Q., Huang, W., Karlsson, K. y Nyberg, F. (1997). Anabolic androgenic steroids increase β -endorphin levels in the ventral tegmental area in the male rat brain. *Neuroscience Research*, 27, 185-189.
- Kashkin, K.B. y Kleber, H.D. (1989). Hooked on hormones? An anabolic steroid addiction hypothesis. *Journal of the American Medical Association*, 262(22), 3166-3170.
- Kochakian, C.D. (1976). *Anabolic-androgenic steroids*. New York: Springer-Verlag.
- Le Grevès, P., Huang, W., Johansson, P., Thörnwall, M., Zhou, Q. y Nyberg, F. (1997). Effects of an anabolic-androgenic steroid on the regulation of the NMDA receptor NR1, NR2A and NR2B subunit mRNAs in brain regions of the male rat. *Neuroscience Letters*, 226, 61-64.
- Lukas, S.E. (1993). Current perspectives on anabolic-androgenic steroids abuse. *TiPS*, 14, 61-68.
- Lukas, S.E. (1996). CNS effects and abuse liability of anabolic-androgenic steroids. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 36, 333-357.
- McGinnis, M.Y., Williams, G.W. y Lumia, A.R. (1996). Inhibition of male sex behavior by androgen receptor blockade in preoptic area or hypothalamus, but not amygdala or septum. *Physiology and Behavior*, 60, 783-789.
- Menard, Ch.S., Hebert, T.J., Dohanich, G.P. y Harlan, R.E. (1995). Androgenic-anabolic steroids modify β -endorphin immunoreactivity in the rat brain. *Brain Research*, 669, 255-262.

- Mendelson, S.D. y McEwen, B.S. (1990). Chronic testosterone propionate treatment decreases the concentration of quipazine binding at 5-HT₁ receptors in the amygdala of the castrated male rat. *Brain Research*, 528, 339-343.
- Miele, J.L., Rosellini, R.A. y Svare, B. (1988). Estradiol benzoate can function as an unconditioned stimulus in a conditioned taste aversion paradigm. *Hormones and Behavior*, 22, 116-130.
- Mitchell, J.B. y Stewart, J. (1989). Effects of castration, steroid replacement, and sexual experience on mesolimbic dopamine and sexual behaviors in the male rat. *Brain Research*, 491, 116-127.
- Moore, W. (1988). Anabolic steroid use in adolescence. *Journal of the American Medical Association*, 260, 3484-3486.
- Packard, M.G., Cornell, A.H. y Alexander, G.M. (1997). Rewarding affective properties of intra-nucleus accumbens injections of testosterone. *Behavioral Neuroscience*, 111(1), 219-224.
- Salvador, A., Martínez-Sanchís, S., Moro, M. y Suay, F. (1994). Esteroides anabolizantes y conducta agresiva. *Psicológica*, 15, 439-459.
- Sar, M. y Stumpf, W.E. (1973). Autoradiographic localization of radioactivity in the rat brain after injection of 1,2-H-testosterone. *Endocrinology*, 92, 251-256.
- Taylor, W.N. (1987). Synthetic anabolic-androgenic steroids: a plea for controlled substance status. *The Physician and Sportmedicine*, 15(5), 140-147.
- Tennant, F., Black, D.L. y Voy, R.O. (1988). Anabolic steroid dependence with opioid-type features. *The New England Journal of Medicine*, 319, 578.
- Wilson, J.D. (1988). Androgen Abuse by athletes. *Endocrine Review*, 9(2), 181-199.
- Yesalis, C.E. (1992). Epidemiology and patterns of anabolic-androgenic steroid use. *Psychiatric Annals*, 22, 7-18.
- Yesalis, C.E., Anderson, W.A., Buckley, W.E. y Wright, J.E. (1990). Incidence of the nonmedical use of anabolic-androgenic steroids. En: G.C. Lin y L. Erinoff (eds.), *Anabolic Steroid Abuse* (pp. 196-214). Washington: NIDA Research Monograph Series.

Aceptado el 11 de octubre de 1998