

## Las efedrinas como estimulantes del sistema nervioso central y su implicación en el deporte

### Ephedrine as stimulants of the central nervous system and its application in the sport

Rodny Montes de Oca Porto<sup>1</sup>; Teresa Correa Vidal<sup>2</sup>; Mario Granda Fraga<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Máster en Ciencias en Química Farmacéutica, Analista, Investigador Agregado. [rodnylad@yahoo.com](mailto:rodnylad@yahoo.com)

<sup>2</sup>Licenciada en Química, Directora Científica, Investigador Auxiliar.

<sup>3</sup>Máster en Control Médico del Entrenamiento Deportivo, Director Lab. Antidoping.

#### RESUMEN

El uso de sustancias para mejorar los rendimientos deportivos ha sido un problema para el deporte por muchos años. Entre las sustancias empleadas se encuentran aquellas que presentan efectos psicotrópicos y ergogénicos. En este grupo de sustancias se encuentran las efedrinas, las cuales son producidas de forma natural por varias especies de *Efedra*. Los alcaloides de *Efedra* han sido usados para el tratamiento del asma y las alergias y frecuentemente son encontrados en varios preparados farmacéuticos principalmente como descongestionantes nasales y en numerosos suplementos dietéticos y nutricionales como estimulantes energéticos y agentes anoréxicos. El consumo de efedrinas es un riesgo potencial y un grave problema de la salud pública mundial. Entre los efectos adversos más comunes relacionados con el consumo de las mismas se encuentran los temblores, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, psicosis, infartos del miocardio y hemorragias intracraneales, desencadenando en muchos casos la muerte. Estudios recientes han demostrado que sus efectos adversos son muchos mayores que sus beneficios sobre los rendimientos deportivos. Diseminar toda la información esencial y la educación continuada de atletas, padres, personal médico y entrenadores, respecto a los riesgos de salud asociados con las mismas, es prevenir no solo la trampa desleal, sino evitar que grandes problemas de salud ocurran en la vida de los atletas.

**Palabras clave:** efedrinas, estimulantes, doping, suplementos nutricionales, aminos simpaticomiméticos.

#### ABSTRACT

The use of enhances performance substances in order to get a better results has been a problem for sports through many years. Among used substances we can see that many of them shows psychotropic and ergogenic effects in this group of substances we can find the ephedrines, which ones are produced spontaneously by several species of *Efedra* in natural form. The alkaloids *Efedra* have been used for the treatment of asthma and allergies and frequently they are found in several pharmacological compounds, as nasal decongestants and numerous dietary and nutritional supplements, like energetic stimulants and anorexic agents.

The consumption of ephedrines is a potential risk and a serious situation of worldwide public health. Among adverse effects more common related with the consumption of ephedrines are the moderate earthquakes, hypertension, cardiac

arrhythmias, psychosis, myocardial infarcts, intracranial hemorrhages, triggering in many instances the death.

Recent studies have demonstrated that its adverse effects are higher than its benefits on sports performances. Disseminating all the essential information and continued education of athletes, parents, personal doctor and trainers, in relation to the health risks correlated with them, is to prevent not only the illegal use of prohibited substances, but to avoid higher problems of health in the life of the athletes

**Keywords :** Ephedrines, stimulants, doping, Nutritional supplements nutricionales, sympathomimetic amine.

## **INTRODUCCIÓN**

Los estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC) fueron originalmente usados por los atletas para mejorar los rendimientos deportivos en las competencias, en la actualidad su mal uso ha aumentado y son consumidos fuera de competencia también. Aunque existen evidencias de que este tipo de drogas puede estar asociadas con colapsos repentinos o la muerte, generalmente causados por paros cardíacos o respiratorios, la larga lista de los efectos secundarios de la adicción a estas sustancias y los daños fisiológicos al cuerpo humano han sido considerados como menores o no son mencionados. Las clases de estimulantes incluyen a los estimulantes psicomotores, simpaticomiméticos y otros estimulantes del SNC.<sup>1</sup> Las efedrinas son aminas simpaticomiméticas que tienen conocidas propiedades estimulantes del SNC <sup>2</sup> y por esta razón algunas de ellas son clasificadas como sustancias prohibidas en el deporte por la Agencia Mundial Antidopaje (AMA).<sup>3</sup> Como muchas preparaciones farmacéuticas comúnmente usadas para el tratamiento del asma, resfriados, sinusitis, rinitis y supresores del apetito contienen efedrinas <sup>4</sup>, la AMA ha establecido niveles de concentración en orina para estas sustancias por encima de los cuales una muestra es considerada positiva.<sup>3</sup> Las efedrinas han sido además ingredientes de varios suplementos dietéticos en el deporte por brindar más energía durante el ejercicio o como ayuda para la reducción de peso. <sup>5,6</sup> Las efedrinas son producidas de forma natural por varias especies de *Efedra* y sus formas purificadas incluyen a la efedrina, pseudopfedrina, norefedrina, metilefedrina, norpseudopfedrina y metilpseudopfedrina. Además pueden ser sintetizadas y su acción y estructuras están estrechamente relacionadas con la anfetamina. Además se ha sintetizado la fenilpropanolamina, un compuesto sintético funcionalmente similar a los alcaloides de *Efedra* en cuanto a efectos y usos.<sup>7</sup>

En el deporte se piensa generalmente que las efedrinas tienen efectos ergogénicos, aunque sus efectos sobre la mejora de los rendimientos deportivos no son todavía claros.<sup>8-10</sup> No obstante, se ha reportado un extendido uso de las mismas en deportes tales como pesas, jockey, ciclismo y fisiculturismo. <sup>11</sup>

Teniendo en cuenta que el consumo de efedrinas es un riesgo potencial y un grave problema de la salud pública mundial, este trabajo tiene como objetivos la descripción farmacológica, acciones y principales efectos secundarios de las mismas, para de este modo diseminar entre atletas, personal médicos, entrenadores y autoridades del deporte toda la información esencial para prevenir el doping en el deporte con estas sustancias.

## **Farmacología y usos clínicos**

Las efedrinas son agentes simpaticomiméticos que actúan como agonistas adrenérgicos de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  y promueven la liberación de noradrenalina de las neuronas de los nervios simpáticos. Estos compuestos son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y son potentes estimuladores del sistema nervioso central. El balance relativo de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  en los tejidos determina sus efectos. La estimulación simpática puede causar efectos excitatorios en algunos tejidos mientras puede causar efectos inhibitorios en otros. La estimulación de los receptores  $\alpha$  en el tejido muscular liso vascular conlleva a la constricción y vasoconstricción. Los receptores  $\beta_1$ , primeramente encontrados en el tejido cardíaco, cuando son estimulados pueden incrementar la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón. La estimulación de estos receptores en el tejido muscular liso bronquial causa broncodilatación, y vasodilatación en el músculo esquelético. El efecto de las efedrinas sobre los receptores adrenergénicos provocan respuestas similares a la de la noradrenalina pero la iniciación es más lenta y la duración generalmente mayor. Los efectos cardiovasculares de la efedrina persisten hasta diez veces más que el de la adrenalina aumentando la presión diastólica y sistólica por provocar vasoconstricción. La relajación del músculo bronquial es menos prominente pero más sostenida con efedrina que con adrenalina por lo que su uso solo tiene valor en el tratamiento de casos más leves de asma aguda <sup>12</sup>.

Los alcaloides de Efedra han sido usados para el tratamiento del asma y las alergias en China por más de 5000 años. Frecuentemente son encontrados en varios preparados farmacéuticos principalmente como descongestionantes nasales y en numerosos suplementos dietéticos y nutricionales como estimulantes energéticos y agentes anoréxicos<sup>1</sup>.

## **Características urinarias metabólicas**

Un estudio reciente <sup>13</sup> mostró que a dosis terapéuticas de efedrinas [efedrina (25 mg), pseudoefedrina (30 mg), fenilpropanolamina (40 mg), y metilefedrina (20 mg)] los picos máximos de excreción de los compuestos excretado sin metabolizar se alcanzaron entre 2-6 horas para la efedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina, y la eliminación total se alcanzó en un intervalo de 24-48 horas. Para la metilefedrina, el máximo de concentración se obtuvo entre 4-12 horas después de la administración y fue completamente eliminada aproximadamente a las 48 horas. El total de compuestos incambiados excretados en la orina fueron de 40,9 % para la efedrina, 72,2 % para la pseudoefedrina, 59,3 % para la fenilpropanolamina y de 15,5 % para la metilefedrina. Los bajos niveles en la excreción de la metilefedrina como droga no metabolizada han sido reportados previamente <sup>20</sup>. Además de la excreción de los compuestos sin metabolizar fueron encontrados en la orina un 1,6 % de fenilpropanolamina, 1,6 % de efedrina y un 0,7 % de norpseudoefedrina, los cuales resultaron ser metabolitos de la efedrina, metilefedrina y pseudoefedrina respectivamente. Estos resultados fueron similares a otros previamente publicados.<sup>14, 15</sup> La administración de fenilpropanolamina no arrojó la presencia de otros metabolitos.

Un amplio rango de efedrina es excretada de forma incambiada en la orina después de una administración oral y sus metabolitos alcanzan picos importantes al cabo de las dos horas de la administración. Si un atleta es administrado oralmente con una dosis única terapéutica de efedrina (25 mg) y es pesquisado en las primeras 8 horas, con certeza el atleta será sancionado de acuerdo a las reglas establecidas en la Agencia Mundial Antidopaje. No obstante para la metilefedrina se necesitan dosis superiores a los 20 mg para superar los niveles de cortes establecidos.

## **Métodos analíticos para la detección y cuantificación de efedrinas**

En la actualidad han sido publicados un gran número de métodos cromatográficos acoplados con detectores específicos de nitrógeno, <sup>16-19</sup> ionización por llama <sup>20</sup> o detectores selectivos de masas <sup>21-25</sup> para la determinación de estas sustancias en el control *antidoping*, en análisis toxicológicos y suplementos nutricionales. Otros métodos empleados para la cuantificación simultánea de efedrinas incluyen a la Cromatografía Líquida de Alta Resolución, <sup>26-29</sup> la Cromatografía Líquida acoplada a Espectrometría de Masas <sup>30-32</sup> y la electroforesis capilar. <sup>33-35</sup>

Recientemente nuestro grupo de trabajo ha publicado dos métodos cromatográficos acoplados con detectores selectivos de masas para la confirmación del consumo de estas sustancias en el control antidoping, ofreciendo excelente separación y fiables resultados de identificación. <sup>36-37</sup>

## **Usos y eficacia en el deporte**

Internacionalmente, muchos atletas usan sustancias que contienen efedrinas debido a que perciben beneficios como el incremento de energía, disminución del cansancio, y potenciales propiedades termogénicas con un incremento en el metabolismo; la pérdida de grasas y mejoras en la fuerza muscular. No obstante, estudios relacionados sobre el tema han demostrado lo contrario y solo el consumo de efedrina con cafeína, ha mostrado tener efectos ergogénicos. <sup>38-40</sup>

Se ha estudiado el uso de la efedrina y los efectos sobre la capacidad cardiorrespiratoria, consumo máximo de oxígeno, función pulmonar, capacidad anaeróbica, velocidad y tiempo de reacción entre otros parámetros ha sido estudiado. La comparación con un grupo placebo no arrojó diferencias significativas; sin embargo, si hubo un gran incremento en la presión sanguínea seguida de un aumento de la frecuencia cardíaca. <sup>8</sup> Similares estudios han evaluado los efectos potenciales del consumo de pseudoefedrina a dosis recomendadas y a dosis superiores y no han encontrado evidencias de mejoras en los rendimientos deportivos. Clemons y Croby <sup>41</sup> evaluaron el efecto de una dosis de 60 mg de pseudoefedrina sobre la frecuencia cardíaca, ventilación, consumo de oxígeno, frecuencia respiratoria, presión sanguínea, tiempo total de ejercicios entre otros y sólo encontraron un aumento de la frecuencia cardíaca. Además otro estudio demostró que la pseudoefedrina a una dosis de 120 mg no produce efectos ergogénicos visibles durante una hora de ejercicios de alta intensidad. <sup>39</sup>

En resumen, se ha demostrado que el uso aislado de efedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina a dosis usuales tiene un inconsistente, y probablemente insignificante beneficio ergogénico sobre la resistencia, poder, fuerza o velocidad; sin embargo provoca peligrosos aumentos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca.

El uso médico de la efedrina es permitido por la AMA a niveles terapéuticos. No obstante, concentraciones en la orina mayores 10 µg/mL son consideradas como positivas.

## **Efectos adversos del consumo de efedrinas**

Las recientes tragedias publicadas con relación al uso de efedrinas han motivado a varias asociaciones atléticas a evaluar el extenso uso de estas sustancias y en

intentar educar a los atletas sobre los riesgos potenciales a la salud asociados con el uso de las mismas.

La evaluación continua del uso de estas sustancias es necesaria, así como una educación profunda respecto a los riesgos de salud asociados con estos compuestos y los suplementos correspondientes.<sup>1</sup>

Los efectos adversos más comunes relacionados con el consumo de efedrinas incluyen temblor, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, psicosis, infartos del miocardio y hemorragias intracraneales.<sup>42-45</sup>

El uso concomitante de efedrinas y cafeína ha mostrado ser extremadamente peligroso. Se han reportado daños cerebrales severos como derrames cerebrales por el consumo de alcaloides de Efedra y cafeína.<sup>46</sup> Bruno y cols. describieron tres accidentes cerebrales en los cuales un paciente sufrió un infarto talámico tras consumir cantidades conocidas de efedrina para producir pérdida de peso, los otros dos pacientes fallecieron tras padecer hemorragias intracraneales asociadas al consumo excesivo de efedrina lo que demuestra la predisposición de las mismas a producir accidentes cerebrovasculares e isquémicos.<sup>42</sup>

El consumo de un suplemento energético (20 mg de alcaloides de Efedra, 200 mg de cafeína, 100 mg de L-carnitina y 200 µg de cromo) causó la muerte de un joven fisiculturista de 33 años debido a un derrame cerebral. Este hecho estuvo asociado al consumo diario de 40-60 mg de alcaloides de Efedra, 400-600 mg de cafeína, y 6000 mg de creatina por alrededor de 6 semanas antes del derrame. Este suceso alertó a la comunidad deportiva acerca de ese efecto adverso de los suplementos energéticos que contienen alcaloides de Efedra, particularmente cuando son usados en múltiples combinaciones.<sup>46</sup>

Haller y Benowitz revisaron 40 eventos adversos asociados con el consumo de suplementos que contenían alcaloides de Efedra. El 31 % de los casos fueron definitivamente o probablemente relacionados con el consumo de los alcaloides de Efedra y el 31 % fue posiblemente relacionado. De estos dos grupos, el 47 % estuvo involucrado en eventos cardiovasculares, principalmente relacionados con la hipertensión (17 casos) y taquicardias o palpitaciones (13 casos). El 18 % estuvo relacionado con eventos del CNS, 10 eventos resultaron en la muerte y 13 en incapacidades permanentes.<sup>47</sup>

La pseudoefedrina también ha mostrado su capacidad dañina y varios reportes así lo han demostrado. En 1999 se registraron 4 casos de colitis isquémicas asociadas al consumo de pseudoefedrina. La acción vasocoonstrictiva de la misma puede predisponer a pacientes a desarrollar colitis isquémica que puede ser especialmente susceptible en mujeres en estado perimenopáusico debido a irregularidades en el ciclo menstrual. Esto puede resultar en una vasoconstricción relativa asociadas a bajos niveles de estrógenos o a estados de hipercoagulación cuando los niveles de estrógenos son excesivos.<sup>48</sup>

Por otra parte un joven saludable sufrió un infarto agudo del miocardio a los 45 minutos de haber consumido una dosis recomendada de un suplemento para el resfriado que contenía pseudoefedrina. El análisis de las arterias coronarias mostró un normal funcionamiento lo que sugiere que el infarto se debió a un mecanismo de vasoespasmo provocado por el consumo de la misma.<sup>49</sup>

Al consumo de estas sustancias asociadas o no con otros medicamentos, se les ha atribuido la muerte y daños severos en niños y jóvenes que han consumido suplementos que la contienen.<sup>50, 51, 52</sup> Aunque estos productos son generalmente

considerados como seguros por algunos médicos, se debe tener en cuenta los potenciales eventos adversos así como los efectos tóxicos que pueden tener lugar cuando estos medicamentos son administrados.<sup>50</sup>

## **CONCLUSIONES**

Muchos atletas buscan un elemento que les permita obtener una forma deportiva óptima, pero muchas veces no están claros acerca del precio que deben pagar por consumir suplementos o sustancias que les permitan obtener un máximo en sus rendimientos deportivos. Las efedrinas son sustancias que ingeridas solas y a dosis terapéuticas no muestran propiedades ergogénicas ni aportan beneficio alguno en la calidad deportiva de los atletas. El monitoreo constante del uso de las efedrinas es necesario, así como la educación continuada de atletas, padres, personal médico y entrenadores, respecto a los riesgos de salud asociados con las mismas. Diseminar toda la información esencial para prevenir el doping en el deporte con estas sustancias, es prevenir no solo la trampa desleal, sino evitar que grandes problemas de salud como los aquí descritos se repitan una y otra vez por falta de conocimiento.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Avois L, Robinson N, Saudan C, Baume N, Mangin P, Saugy M. Central nervous system stimulants and sport practice. *British Journal of Sports Medicine* 2006; 40:i16-i20.
2. Gmeiner G, Geinsendorfer T, Kainzbauer J, Nikolajevic M. Quantification of ephedrine in urine without sample preparation. *Recent Advances in Doping Analysis*, vol. 9, Donike M, Schanzer W, Gotzmann A, Mareck-Engelke U (eds). Sport and Buch Strauss: Koln, Germany, 2001; 43.
3. The World Antidoping Code. International Standard for the Prohibited List. The 2006 prohibited list. September 2005.
4. Van der Merwe PJ. Simultaneous quantification of ephedrine in urine by HPLC. *Recent Advances in Doping Analysis*, vol. 1, Donike M, Schanzer W, Gotzmann A, Mareck-Engelke U (eds). Sport and Buch Strauss: Koln, Germany, 1994; 117.
5. Hansen LB. A stable gas chromatography-mass spectrometry analysis system to characterize Ma Huang product found in health foods and supplements. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90: 943.
6. Fillmore CM, Bartoli L, Bach R, Park Y. Nutrition and dietary supplements. *Phys. Med. Rehab.Clin. N. Am.* 1999; 10: 673.
7. Bohn AM, Khodae M, Schwenk TL. Ephedrine and other stimulants as ergogenic aids. *Current Sport Medicine Reports* 2003; 2:220-225.
8. Sidney KH, Lefcoe WM. The effects of ephedrine on the physiological responses to submaximal and maximal exercise in man. *Med. Sci. Sports* 1977; 9: 95-99.
9. Rents S. *Sports and Exercise Pharmacology, Human Kinetics*, Champaign, IL, 2000, pp. 105-115.

10. Rawson ES Clarkson PM. Ephedrine as an ergogenic aid, in: Barhke MS, Yesalis CE. (Eds.), Performance-enhancing substances in sport and exercise, Human Kinetics, Champaign, IL, 2002, pp. 289-298.
11. Van Eenoo FT, Delbeke K, Roels P, De Baker P. Simultaneous quantification of ephedrines in urine by gas chromatography-nitrogen-phosphorous detection for doping control. *J. Chromatogr. B* 2001; 760:255-261.
12. Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Tomo I. Edición Revolucionaria. 1994; pp. 150-175.
20. Wilkinson GR, Beckett AH. Absorption, metabolism and excretion of the ephedrines in man. I. The influence of urinary pH and urine volume output. *J. Pharmacol. Exp. Theoret.* 1968; 162: 139-147.
13. Tseng YL, Shieh M, Kuo F. Metabolites of ephedrines in human urine after administration of a single therapeutic dose. *Forensic Sci. International* 2006; 157:149-155.
14. Bye C, Hill HM, Huges DT, Peck SW. A comparison of plasma level of L(+) pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur. J. Clin. Pharm.* 1975; 8: 47-53.
15. Beckett AH, Wilkinson GR. Urinary excretion of (-) methylephedrine, (-) ephedrine and (-) norephedrine in man. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995; 17: 107s-108s.
16. Dawling, S.; Ward, N.; Essex, E.G.; Widdop, B. Rapid measurement of basic drugs in blood applied to clinical and forensic toxicology. *Ann. Clin. Biochem.* 1990, 27, 473-477
17. Van Eenoo, P.; Delbeke, F.T.; Roels, K.; De Backer, P. Simultaneous quantitation of ephedrines in urine by gas chromatography-nitrogen-phosphorus detection for doping control purposes. *J Chromatogr B*, 2001, 760, 255-261.
18. Parr, M.K.; Geyer, H.; Sigmund, G.; Köhler, R.; Schänzer. Screening of nutritional supplements for stimulants and other drugs. In: *Recent Advances in Doping Analysis*, vol. 11, Schänzer W, Geyer, H, Gotzmann A, Mareck-Engelke U (eds). Sport and Buch Strauss: Köln, Germany, 2003; 67-75.
19. Rodrigues, P.; Yonamine, M.; de Moraes, R. Gas chromatography method for the determination of ephedrines in urine for doping control purposes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 41, 351-358.
20. Harsono, T.; Yuwono, M.; Indrayanto, G. Simultaneous determination of some active ingredients in cough and cold preparations by gas chromatography, and method validation. *Journal of AOAC International*, 2005, 88, 1093-1098.
21. Spyridaki, M.; Tsitsimpikou, C.; Siskos, C.J.; Geokargopoulos, C.G. Determination of ephedrines in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B*, 2001; 758, 311-314.
22. Marchey, E.; Pellegrini, M.; Pacifici, R., Zuccaro, P.; Pichini S. A rapid and simple procedure for the determination of ephedrine alkaloids in dietary supplements

by gas-chromatography-mass spectrometry. *J. Pharmaceutical and Biomed Analysis*, 2006, 41, 1633-1641.

23. Saito, T.; Mase, H.; Takeichi, S.; Inokuchi, S. Rapid simultaneous determination of ephedrine, amphetamines, cocaine, cocaine metabolites, and opiates in human urine by GC-MS. *J. Pharm and Biomedical Analysis*, 2007; 43, 358-363.

24. Nirogi, R.V.; Kandikere, V.N.; Shukla, M.; Mudigonda, K.; Maurya, S.; Komarneni, P. Quantification of pseudoephedrine in human plasma by LC-MS/MS using mosapride as internal standard. *Biomed Chromatogr.* 2007, 21, 241-248.

25. Ranieri, T.L.; Ciolino, L.A. Rapid selective screening and determination of ephedrine alkaloids using GC-MS footnote mark. *Phytochem Anal.* 2008, 19, 127-135

26. Van der Merwe, P.J.; Brown, L.W.; Hendrikz, S.E. Simultaneous quantitation of ephedrine in human urine by high performance liquid-chromatography. *J Chromatogr B*, 1994, 661, 357-361.

27. Imaz, C.; Carreras, R.; Navajas, R.; Rodríguez, C.; Rodríguez, A.; Maynar, J.; Cortes, R. Determination of Ephedrine in urine by HPLC. In: M. Donike, H. Geyer, A. Gotzmann, U. Mareck-Engelke, S. Rauth (eds.) 10<sup>th</sup> Cologne Workshop On Dope Analysis. Sport und Buch Strauss: Köln, Germany, 1993, 269-280.

28. Chan, K.H.; Pan, R.N.; Hsu, M.C. Simultaneous quantification of six ephedrine in a Mahwang preparation and in urine by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.* 2005, 19, 337-42.

29. Bagheri, H.; Khalilian, F.; Ahangar, L.E. Liquid-liquid-liquid microextraction followed by HPLC with UV detection for quantitation of ephedrine in urine. *J Sep Sci.*, 2008, 18, 3212-3217.

30. Thevis M, Sigmund G, Schanzer W. Confirmation of ephedrine-comparison between GC-MS and LC-MS/MS. In: *Recent Advances in Doping Analysis*, vol. 11, Donike M, Schanzer W, Gotzmann A, Mareck-Engelke U (eds). Sport and Buch Strauss: Koln, Germany, 2003; 303-307.

31. Trujillo, W.A.; Sorenson, W.R. Determination of ephedrine alkaloids in dietary supplements and botanicals by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: collaborative study. *Journal of AOAC International*, 2003, 86, 657-668.

32. Qiu, P.; Chen, X.; Chen, X.; Lin, L.; Ai, C. Simultaneous determination of five toxic alkaloids in body fluids by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B*, 2008, 875, 471-477.

33. Mateus-Avois, L.; Mangin, P.; Saygy, M. Development and validation of a capillary zone electrophoresis method for the determination of ephedrine and related compounds in urine without extraction. *J Chromatogr. B*, 2003, 791, 203-216.

34. Dong, Y.; Chen, X.; Chen, Y.; Chen, X.; Hu, Z. Separation and determination of pseudoephedrine, dextromethorphan, diphenhydramine and chlorpheniramine in



cold medicines by nonaqueous capillary electrophoresis. *J Pharm Biomed Anal.* 2005, 39, 285-289.

35. Liu, X.; Liu, L.; Chen, H.; Chen, X. Separation and determination of four active components in medicinal preparations by flow injection-capillary electrophoresis. *J Pharm Biomed Anal.* 2007, 43, 1700-1705.

36. Montes de Oca Porto, R.; Rosado Pérez, A.; Correa Vidal, T. Electron ionization mass spectra of ephedrines in a doping confirmatory procedure: a curious migration of the trimethylsilyl group in the N-acetyl-O-trimethylsilyl derivatives. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2007; 21:1871-1876.

37. Montes de Oca Porto, R.; Rosado Pérez, A.; Correa Vidal, T. Qualitative confirmation procedure for ephedrines as acetone derivatives in doping urine samples by gas chromatography/electron ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2009; 23:249-257.

38. Gill ND, Shield A, Blazovich AJ. et al. Muscular and cardio respiratory effects of pseudoephedrine in human athletes. *Br. J. Clin Pharmacol.* 2000, 50: 205-213.

39. Gillies H, Derman WE, Noakes TD et al. Pseudoephedrine is without ergogenic effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1996, 81: 2611-2617.

40. Swain RA, Harsha DM, Baenziger J et al. Do pseudoephedrine or phenylpropanolamine improve maximal oxygen uptake and time to exhaustion? *Clim J Sport Med* 1997, 7: 168-173.

41. Clemons JM, Crosby SL. Cardiopulmonary and subjective effects of 60 mg dose of pseudoephedrine on graded treadmill exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1993, 33: 405-412.

42. Bruno A, Nolte K, Chapin J. Stroke associated with ephedrine use. *J. Neurology* 1993; 43: 1313.

43. Nadeau S. Intracerebral haemorrhage and vaculitis related to ephedrine abuse. *Ann. Neurol.* 1984; 15: 114-5.

44. Muller S. Phenylpropanolamine: a non-prescription drug with potentially fatal side effects. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 653.

45. Cornelius J, Soloff P, Reynolds C. Paranoia, homicidal behavior, and seizures associated with phenylpropanolamine. *Am. J. Psychiatr.* 1984, 141:120-1.

46. Vahedi K, Domingo V, Amarenco P, Bousser MG. Ischemic Stroke in a Sportsman Who Consumed Mahuang Extract And Creatine Monohydrate For Body Building. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:112-113.

47. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N. Engl J Med* 2000; 343: 1833-1838.

48. Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair S, Doyle R, and Culpepper-Morgan JA. Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2430-4.

49. Manini AF, Kabrhel C, and Thomsen TW. Acute myocardial infarction after over-the-counter use of pseudoephedrine. *Ann Emerg Med* 2005; 45(2): 213-6.
50. Wingert WE, Mundy LA, Collins GL, and Chmara ES. Possible role of pseudoephedrine and other over-the-counter cold medications in the deaths of very young children. *J Forensic Sci*, 2007; 52(2): 487-90.
51. Pederson KJ, Kuntz DH, and Garbe GJ. Acute myocardial ischemia associated with ingestion of bupropion and pseudoephedrine in a 21-year-old man. *Can J Cardiol* 2001; 17(5): 599-601.
52. Clark RF and Curry SC. Pseudoephedrine Dangers. *Pediatrics*. Vol. 85, No. 3. 1990, pp. 389-390.