

Valoraciones del perfil de esteroides endógenos en el análisis doping

Evaluations of the endogenous- steroids profile in doping analysis

Lic. Dayamín Martínez Brito; Lic. Ariana Rodríguez Fernández; Lic. Teresa Correa Vidal; Dr. Roberto Socarrás Ojeda

RESUMEN

Con la inclusión de los esteroides anabólicos en la lista de sustancias prohibidas por el Comité Olímpico Internacional (COI), nuevas alternativas han sido utilizadas por los infractores para evadir la detección de estas en los controles antidopaje, estableciéndose un continuo enfrentamiento entre deshonestos productores comercializadores y consumidores por una parte y los laboratorios con sus técnicas de detección en continuo desarrollo por otro.

En la lucha contra el dopaje y especialmente en la actividad analítica se ha enfatizado en todo lo relativo al uso de esteroides anabólicos endógenos, el conocimiento profundo del perfil de estos es una herramienta necesaria para poder identificar su uso de forma inequívoco.

El presente trabajo aborda esta problemática y en especial el metabolismo de la Testosterona (T) como principal exponente de este grupo considerando sus precursores y metabolitos permitiendo la identificación de alteraciones del perfil. Algunas consideraciones generales sobre el perfil de esteroides endógenos en la mujer y en presencia de una contaminación bacteriana son presentadas.

Palabras claves: esteroides-anabólicos-endógenos-antidoping-COI

ABSTRACT

With the inclusion of anabolics steroids in the list of prohibited substances by the International Olympic Committee (IOC), new alternatives have been utilized by infringers to avoid the detection of these substances in antidoping controls, cause of this, exists a continuous confrontation between dishonest producers marketers and consumers and by the other hand and laboratories with its techniques of detection in continuum development. In this fight against doping and specially in analytical activity has been emphasized in everything relative to the use of endogenous anabolics steroids, the deep knowledge of its profiles is a necessary implement to identify its use unequivocally. Present work, discuss this problems and specially the metabolism of the Testosterone (T) like principal exponent of this group considering its predecessors and metabolits permitting the identification of profile alterations. Are shown reside some general considerations about the endogenous- steroids profile in woman and in the presence of a bacterial contamination.

Key words: Steroids- endogenous- anabolics- antidoping- IOC

INTRODUCCIÓN

La utilización de la Cromatografía de Gases acoplado a Espectrometría de Masas Cuadrupolar en el análisis antidoping ha permitido la detección e identificación inequívoca de los esteroides anabólicos exógenos. Sin embargo la búsqueda de nuevas alternativas, con el objetivo de aumentar el rendimiento deportivo ha continuado incrementándose paulatinamente. El consumo de compuestos que se encuentran en el organismo de forma natural ha sido una de las más utilizadas, siendo la Testosterona el primer compuesto natural utilizado. Desde comienzos de la década de los '80 el Comité Olímpico Internacional estableció que una relación Testosterona/Epitestosterona mayor de 6:1 es el principal parámetro para diagnosticar un consumo de testosterona exógena.

En los últimos años han surgido nuevos suplementos dietéticos que en su composición incluyen compuestos precursores de la Testosterona y por tanto alteran, no solo la relación Testosterona/Epitestosterona, sino además las concentraciones de sus metabolitos en la orina. Otros compuestos naturales que pueden influir en el perfil de esteroides endógenos son la Dehidroepiandrosterona (DHEA) y la 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT), utilizados con el objetivo de evadir lo establecido por el COI para aquellos que incurrir en el dopaje como medio de incrementar su rendimiento deportivo.

El conocimiento sobre la testosterona, sus metabolitos principales y precursores, así como su metabolismo y la forma en que pueden afectar el perfil de esteroides endógenos en la orina, constituye una herramienta utilizada por los laboratorios de control antidoping para la detección del consumo de cualquier esteroide anabólico.

Los andrógenos son responsables de una amplia variedad de funciones, la de mayor importancia es la promoción de la diferenciación sexual masculina en el primer trimestre del embarazo, la masculinización en la pubertad y el mantenimiento de la función sexual en el adulto. Así mismo promueven la síntesis de proteínas y por ello son agentes anabólicos. Los términos "anabólicos" y "androgénicos" son utilizados indistintamente, cualquiera que sea el contexto, así mismo los andrógenos producidos naturalmente son llamados "endógenos" para distinguirlos de los xenobióticos o sintéticos desarrollados por la industria farmacéutica, aunque los andrógenos endógenos también se encuentran disponibles en el mercado en formas farmacéuticas dosificadas ⁽¹⁾.

El perfil de esteroides endógenos no es más que la estimación de las concentraciones de compuestos con características esteroidales que son excretados de forma natural en la orina, el mismo es utilizado en la especialidad de endocrinología clínica para el diagnóstico de deficiencias enzimáticas. Este perfil fue introducido en el análisis doping por Donike⁽¹²⁾ pues mediante su evaluación es posible la detección del uso de esteroides androgénicos anabólicos (EAA) y hormonas liberadoras, cada día son más sus aplicaciones y de ahí la importancia de su conocimiento.

El uso de sustancias endógenas para aumentar el rendimiento en el deporte ha ido en incremento en los últimos años. La razón para el uso de estos compuestos ha variado, desde la creencia de que al ser sustancias naturales no son "peligrosas", no están prohibidas o no son detectables fácilmente mediante los protocolos utilizados en el análisis doping⁽⁵⁾, hasta la propaganda desmedida y las manos inescrupulosas asociadas con la mercantilización del deporte moderno.

Se ha demostrado que con el consumo de esteroides anabólicos androgénicos hay una alteración del perfil de esteroides endógenos. Como consecuencia se han pre-establecido determinados límites de normalidad para ciertos parámetros del perfil utilizado por primera vez por la Federación Internacional de Levantamiento de Pesas⁽¹¹⁾.

Las concentraciones de esteroides endógenos urinarios utilizados para los propósitos del control doping son estables dentro de una población específica y se encuentran influenciados por la edad, sexo, dieta, el ejercicio físico, origen étnico, aplicación de esteroides exógenos y endógenos y otros compuestos como son el probenecid, diuréticos, etanol y trimetoprim^(9,21).

Teniendo en cuenta las variaciones lógicas intra e interindividuo para la evaluación del perfil, en el análisis doping se tienen en cuenta otros parámetros mucho más estables y que no se encuentran influenciados por el ejercicio físico de alto rendimiento, ciclo menstrual, ritmo circadiano y ritmo circanual^(13,20), ejemplo de ello son la relación Testosterona/Epitestosterona, Androsterona/ Etiocolanolona, 5 α /5 β androstan-3 α ,17 β -diol, 11 β -hidroxiandrosterona/11 β -hidroxietiocolanolona

La actividad bacteriana en la orina también puede causar cambios en el perfil de esteroides, todo lo cual debe tenerse en cuenta en el momento de hacer una evaluación de este tipo. La Figura No. 1 muestra de manera general la forma en que son expresados los resultados del perfil de esteroides endógenos una vez realizado el análisis instrumental de una muestra de orina para control doping.

La Testosterona (T) fue el primer esteroide endógeno utilizado con el objetivo de obtener beneficios en el aumento del rendimiento deportivo. Basado en estudios realizados por Donike et al.⁽¹⁷⁾ en 1983, el Comité Olímpico Internacional adoptó la relación de Testosterona y su 17 α epímero, la Epitestosterona (E) como un indicador del consumo de T exógena. Una muestra con una relación T/E mayor de 6:1 puede ser considerada como una muestra positiva a la administración de T^(10,18) aunque no puede obviarse la posibilidad de que esta relación se encuentre afectada por alguno de los factores citados anteriormente y nos enfrentemos a un caso falso positivo o negativo, estudios fisiológicos recomendados al respecto esclarecen la situación.

Testosterona (T)

La T es el principal andrógeno en el hombre; el mismo es producido en los testículos, los ovarios y la corteza suprarrenal. En casi todos sus sitios de acción la T no es la forma activa de la hormona. Es convertida por una 5 α reductasa que actúa a nivel del doble enlace entre los carbonos 4 y 5 del anillo A (Ver Figura No.1), mediante una reacción de reducción, a 5 α -DHT; esta última también se forma en menor proporción a partir de la androstenediona⁽³⁾. La 5 α -DHT es el principal andrógeno intracelular y es unas 10 veces mas potente que la T debido a la alta afinidad del mismo con el receptor androgénico Pero no todos los tejidos efectores requieren de la conversión a DHT para mostrar su actividad, los efectos anabólicos y androgénicos en el músculo esquelético, la médula ósea y otros tejidos están mediados por T o por algún metabolito que no es DHT. Esta última se une a una proteína receptora citoplasmática y pasa al núcleo con el resultado de mayor actividad de RNA polimerasa y síntesis de RNA y proteínas específicas⁽³⁾.

Estructura química

La T administrada por vía oral es metabolizada completamente en el primer paso a través del tracto gastrointestinal y el hígado mientras que cantidades muy pequeñas alcanzan la circulación sistémica. La T no modificada que permanece en el plasma presenta un tiempo de vida media de menos de 1 hora por lo que no constituye un agente terapéutico útil. En cambio, si el grupo hidroxilo del carbono 17 es esterificado (ejemplo de ésteres: enantato y cipionato de testosterona), los niveles terapéuticos de la T son mantenidos por días o semanas en dependencia de la longitud del éster. La adición de un grupo metilo o etilo al C17 protege parcialmente al EAA del efecto del primer paso, proporcionando efectivos niveles plasmáticos⁽¹⁾. Un átomo de oxígeno en la posición 3 y un grupo 17-hidroxi se requieren para que haya actividad. La actividad androgénica de los 17 cetoesteroides puede ser resultado de su conversión en 17-beta hidroxisteroides en los tejidos. Grupos metilos en las posiciones 1, 7 o 17 aumentan considerablemente la actividad biológica. Se han probado y estudiado muchos derivados de la T en busca de compuestos que puedan promover el anabolismo sin efectos androgénicos, y aún no se han obtenido resultados satisfactorios. Ello permitiría su uso en mujeres sin inducir masculinización y en niños sin causar efectos indeseables sobre el desarrollo sexual y óseo^(3,8).

La T endógena es metabolizada fácilmente en los tejidos y producto de ello pueden formarse al menos otros 27 endógenos de diferente importancia biológica. En la Figura No.3 se muestra una parte del metabolismo de la T y sus metabolitos fundamentales.

Las reacciones metabólicas estudiadas con mayor frecuencia son las reacciones de oxidoreducción en las posiciones 3, 4 y 17 y las C-hidroxilaciones que son catalizadas exclusivamente por la familia de la citocromo P₄₅₀ con un alto grado de estereoespecificidad⁽²⁾. La Androsterona y su isómero, androgenicamente inerte, etiolanolona o 5β-androsterona son los principales metabolitos que aparecen en la orina. La Androstenediona, un metabolito intermedio, tiene una potencia también intermedia entre la T y la androsterona⁽³⁾.

Otro paso metabólico importante es la conversión de la T a estradiol por medio de la aromatasas, el cual se enlaza y actúa a nivel del receptor estrogénico. Por ello la administración de T resulta en una mezcla de efectos mediados por receptores androgénicos y estrogénicos. Dado que los andrógenos y estrógenos median diferentes efectos y que el balance andrógeno-estrógeno es un determinante fundamental en el estado hormonal, la aromatización proporciona una vía de modulación del efecto de los andrógenos⁽¹⁾.

Datos sobre la farmacocinética de la T indican que la duración de su efecto depende de la ruta de administración utilizada y del grupo químico que es introducido en el carbono en posición 17 (los ejemplos citados anteriormente son los de mayor duración, sobre las 2-4 semanas después de una administración intramuscular). La T atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna, la unión a proteínas plasmáticas es de un 98 %, se metaboliza en el hígado y la eliminación en la orina es de 90% en la orina y un 6% en las heces⁽⁴⁾. Sufre un metabolismo Fase II por lo que el producto de excreción es la testosterona conjugada con glucurónico y en mucho menor proporción con grupos sulfatos.

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

En la cadena esteroidal la DHEA es uno de los precursores de la T. El incremento de su uso entre los atletas fue reportado antes y durante las Olimpiadas de 1996 y ya en diciembre del propio año el COI adicionó este compuesto a la lista de sustancias prohibidas, aunque previamente había sido incluida dentro de las llamadas "sustancias relacionadas" que aparecen en el propio listado⁽⁵⁾.

La DHEA es excretada en forma de conjugado con el ácido glucurónico y grupos sulfatos. El primer conjugado es excretado entre las 0 y 6 horas después de la administración, mientras que el segundo se excreta de forma mas continuada; todo lo cual debe tenerse en cuenta el el momento de la extracción de la muestra para su análisis instrumental y evaluación.

La DHEA y la DHEA-sulfato son el principal producto de la corteza adrenal. La DHEA sérica exhibe concentraciones con ritmo circadiano que refleja la secreción de ACTH, también varía durante el ciclo menstrual, fundamentalmente en la fase lútea. Por el contrario la DHEA-sulfato sérica no muestra concentraciones en dependencia del ritmo circadiano pues su tiempo de vida media es mucho mas largo⁽⁴⁾. Este esteroide endógeno se produce en grandes cantidades (15-30 mg por día) y aunque sus acciones androgénicas y anabólicas son débiles es el principal precursor para la biosíntesis de esteroides endógenos. Es metabolizado vía androstenediona a T y el resto de los metabolitos de ella (por ejemplo: androsterona, eticolanolona, 5 α -androstano-3 α ,17 β diol y 5 β -androstano-3 α ,17 β diol) así como el resto de los esteroides endógenos evaluados en el control doping⁽⁶⁾.

En un estudio de excreción realizado por D. Bowers⁽⁵⁾ concluye que todos los individuos que fueron tratados con diferentes dosis de DHEA mostraron un incremento sustancial en la mayoría de los esteroides endógenos medidos. Así mismo, en otro estudio llevado a cabo por Kazlauskas⁽⁶⁾ se evidenció la alteración en el perfil de esteroides endógenos producto del consumo de DHEA por vía oral. El resultado fue que la relación Testosterona/Epitestosterona aumentó en 2-3 veces su valor normal, pero regresa a los valores basales después de 20 horas de la administración de la DHEA, lo mismo ocurre con las concentraciones de estos compuestos, aunque la T aumenta de manera mas rápida que la Epitestosterona. Por otro lado la relación androsterona/eticolanolona aumentó dos veces y se mantuvo en este valor por mas de 50 horas. La relación entre el 5 α /5 β androstandiol se comportó de la misma forma.

Androstenediona

La androstenediona es un producto de la 17-hidroxiprogesterona y la DHEA y su formación incluye la oxidación del grupo 17-hidroxilo así como la reducción del anillo A, con marcada reducción de la actividad androgénica. El grupo 3 ceto se reduce formando androsterona y su isómero eticolanolona; el grupo 17-ceto se reduce formando androstenediol⁽³⁾.

Es un precursor inmediato de la T⁽⁴⁾ que produce de forma inmediata un incremento de la relación T/E.

La androstenediona fue adicionada a la lista de sustancias prohibidas en Diciembre de 1997. Las reglas del COI establecen de una forma clara que los "compuestos relacionados" están prohibidos y la similitud estructural de estos compuestos puede obviamente ocupar un lugar en esta categoría.

Comenzó a promocionarse en revistas de fisiculturismo en 1997 como suplemento natural útil en el fortalecimiento de la musculatura. Es un anabólico y un agente promotor de la resistencia. Se convirtió en una alternativa (atractiva y legal) a la Testosterona pues no se encontraba listada entre las sustancias prohibidas, debido a la ausencia de efecto farmacológico específico.

La androstenediona y su metabolito activo (un compuesto hidroxilado en el carbono 3 posición b) son destruidos casi en su totalidad por el efecto del primer paso a través del hígado antes de su distribución al torrente sanguíneo y los tejidos, por ello es necesario consumir elevadas dosis para conseguir un nivel de absorción efectivo, lo que conlleva al riesgo de daño hepático.

En un estudio de excreción realizado por Uralets y Gillette⁽¹⁴⁾ con la androstendiona se observaron las siguientes características en el perfil de esteroides endógenos:

Las concentraciones de androsterona y eticolanolona aumentaron alrededor de 100 veces su valor basal, valor que fue alcanzado nuevamente a las 24 horas.

Las concentraciones de Testosterona y Epiandrosterona aumentaron ligeramente, aunque la T aumento de manera mas rápida, lo cual causó que la relación T/E excediera su valor de 6:1

Otros de los esteroides (metabolitos de la T) que aumentaron significativamente incluyeron las 11b-hidroxiandrosterona y 11b-hidroxi-eticolanolona.

La DHEA, pregnandiol y corticoides no presentaron cambios en sus concentraciones.

Lo mismo fue observado por Garle y Palonek⁽¹⁵⁾ y Van Eenoo y colaboradores⁽¹⁶⁾ que además del aumento de las concentraciones de T, E, Androsterona, Etiocolanolona y los 11b-hidroxi androsterona y eticolanolona, también describe un aumento discreto de la DHT.

Dihidrotestosterona (5 α -DHT)

La 5 α -DHT es un metabolito activo de la T y puede ser utilizado en el deporte para sacar beneficio de sus propiedades anabólicas y psicotrópicas. Después de la aplicación de DHT exógena se observa un incremento de los niveles de 5 α -DHT glucurónido y sus metabolitos en un determinado período de tiempo que depende de la dosis, la forma farmacéutica utilizada y la vía de administración, para el caso de la vía percutánea depende además de la longitud de la cadena del éster.

Los metabolitos de la 5 α -DHT presentan el hidrógeno del carbono 5 en posición alfa (α), estos son : androsterona, 5 α -androstan,3 α ,17 β -diol, 5 α -androstan,3 β ,17 β -diol, 11 β hidroxiandrosterona y la epiandrosterona. Cuando hay consumo de DHT exógena es reflejado en el perfil de esteroides endógenos por un incremento de la relación de los metabolitos 5 α /5 β .

Varios autores (Geyer y Shanzer⁽²³⁾, Ueki⁽²⁴⁾ y S. Coutts y Kicman⁽²⁵⁾) han llevado a cabo estudios de excreción con dos objetivos fundamentales: el de analizar las alteraciones del perfil cuando hay administración de DHT y establecer los parámetros que pueden poner en evidencia un consumo de este compuesto. Como resultado obtuvieron que los principales cambios son el aumento de la 5 α -DHT en la orina, de los metabolitos 5 α (citados con anterioridad) y la epiandrosterona. Los parámetros que más se afectaron y que pueden ser marcadores del consumo de

este esteroide endógeno son la relación DHT/epitestosterona, DHT/etiocolanolona, androsterona/etiocolanolona, 5 α /5 β androstandiol.

A diferencia de la Testosterona, la 5 α -DHT no es aromatizable. Los consumidores evitan con esto los efectos estrogénicos indeseables tales como ginecomastia. Esto, unido al hecho de que el consumo de DHT no tiene influencia alguna sobre la relación T/E, hace de este esteroide endógeno un fuerte candidato para su abuso en el deporte.

Consideraciones generales para la evaluación del perfil de esteroides endógenos en orinas femeninas

Los parámetros más estables en el perfil de orinas femeninas son las relaciones Androsterona/ Etiocolanolona y 5 α /5 β dioles.

El perfil de esteroides endógenos femenino puede estar influenciado por la aplicación de anticonceptivos orales y etanol entre otros, así como la actividad bacteriana de la orina. El embarazo y enfermedades específicas del sexo femenino como son el síndrome adrenal y ovarios poliquísticos, dan lugar a perfiles esteroidales característicos y por tanto deben tenerse algunas consideraciones en la evaluación analítica del mismo.

El principal impacto de los anticonceptivos orales son observados sobre los niveles de epitestosterona y pregnandiol. La administración de los mismos podrían llevar a una elevación de la relación T/E debido a la supresión de la excreción de la epitestosterona, la cual regresa a sus niveles normales una vez que se retira el anticonceptivo^(13,20).

Durante la administración de estos compuestos, las concentraciones intraindividuo de pregnandiol se mantienen estables. Cuando el mismo se retira las concentraciones de este pregnano aumentan drásticamente sobre todo en la segunda fase del ciclo menstrual, debido a la producción de progesterona en el corpus luteum con el consiguiente paso metabólico de progesterona a pregnandiol.

Cuando el anticonceptivo es Noretisterone se observan 2 metabolitos fundamentales detectables por el procedimiento para esteroides anabólicos: H4-noretisterona y 19-norandrosterona. Este último es el metabolito principal de la Nandrolona, por lo que la evaluación de un perfil con estas características debe ser cuidadosa.

Influencia en el perfil de esteroides endógenos en presencia de una contaminación bacteriana

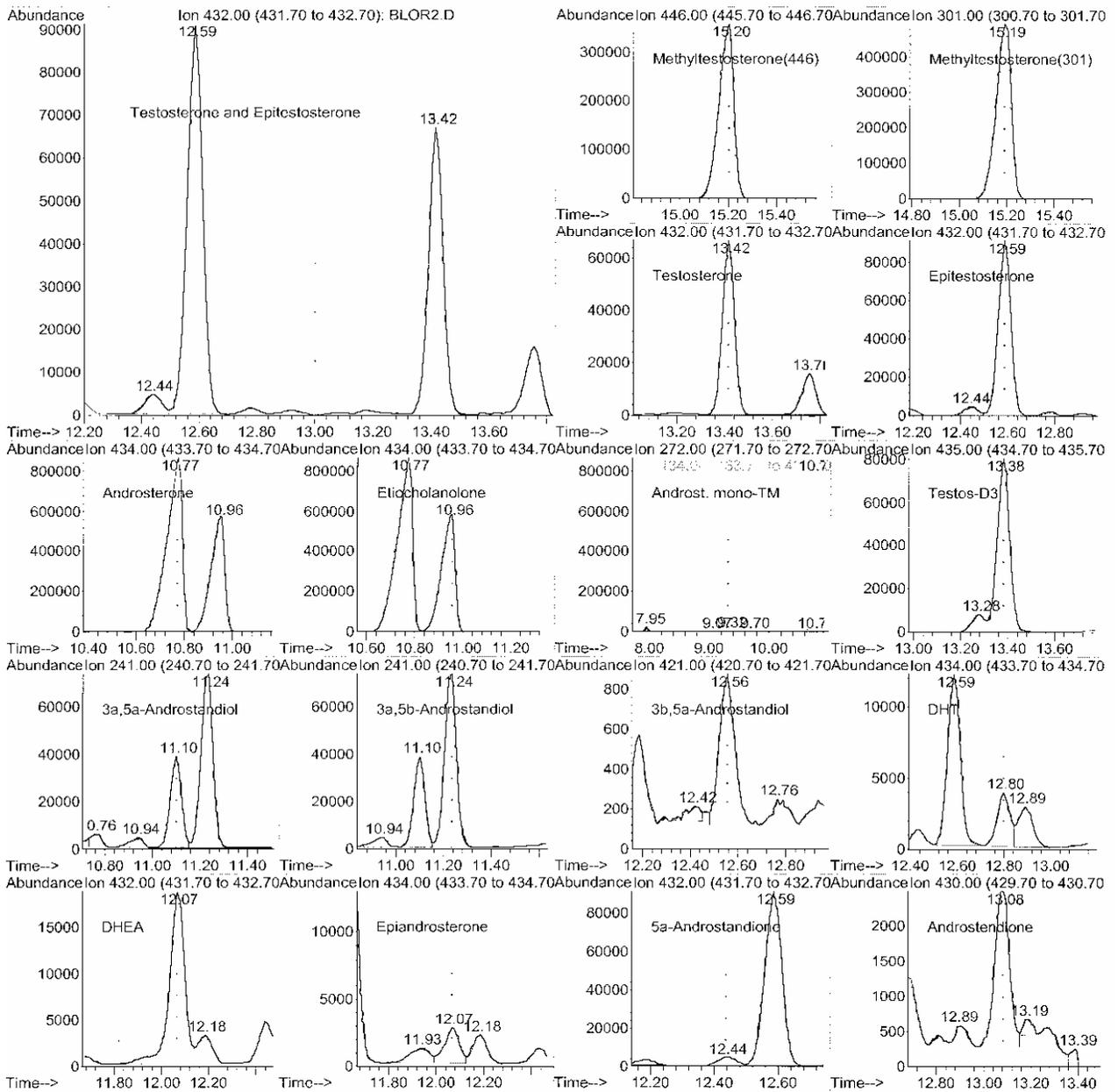
Para determinar las alteraciones en el perfil de esteroides endógenos inducidas por ciertos micro-organismos en la orina, De la Torre y colaboradores⁽¹⁹⁾ realizaron un estudio donde utilizan micro-organismos que se encuentran habitualmente en infecciones urinarias (también incluyeron otros que son clasificados como "contaminantes de Laboratorio"). Como resultado describieron que en orinas no contaminadas pero conservadas a altas temperaturas los esteroides glucuro-conjugados son hidrolizados espontáneamente, algunos micro-organismos utilizan esteroides endógenos (ejemplo: androsterona y etiocolanolona) como sustratos para la síntesis de 5 α y 5 β androstandiona y androstendiona, seguida por la actividad bacteriana de la 3-hidroxiesteroide-dehidrogenasa; esto implica un aumento de las concentraciones en la orina de 5 α y 5 β -androstandiona y androstendiona. Por otro lado, debido a la deconjugación bacteriana de los esteroides, se encuentran concentraciones elevadas de androsterona,

etiocolanona y en ocasiones de testosterona en forma libre en la orina (es decir, no conjugada) ^(19,13,9).

En otro estudio llevado a cabo por Ayotte y colaboradores⁽²²⁾ se concluye que además de la androsterona, etiocolanona y la testosterona, cantidades considerables de epiandrosterona y los androstandioles son deconjugados y acumulados en la fracción libre. No todas las muestras que presentaron pH elevados (entre 8 y 9) mostraron degradación bacteriana, lo que hace que el pH no sea un buen indicador de la contaminación por micro-organismos en la orina. Cuando se observan cambios en el perfil de esteroides endógenos producto de alguna contaminación por micro-organismos debe tenerse especial cuidado al momento hacer alguna evaluación pues los resultados no son del todo confiables.

C:\MSDCHEM\1\DATA\IVb\08-07-02\BLOR2.D

page 2/3



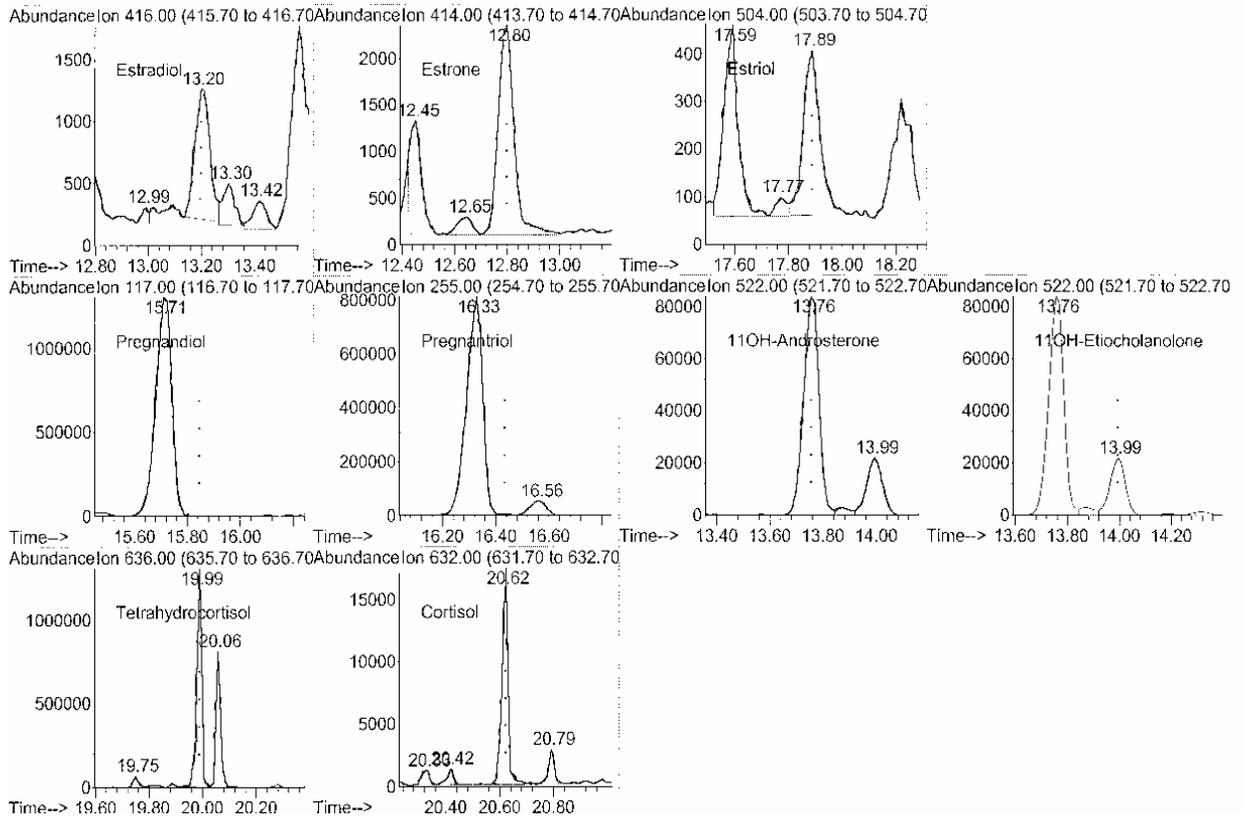


Figura 1. Ejemplo de resultados en el análisis del perfil de esteroides endógenos de una muestra en el control doping.

```

endo_init.tab version:      $Revision: 1.6 $
blor2
Rt      Areas      Resp. Fact.  [ng/ml]
Methyltestosterone(446)    15.203      1557070      [500]
Methyltestosterone(301)    15.189      2206117      [500]
Testosterone                13.416      231106       62.779       47.057
Epitestosterone             12.585      313248       79.873       81.150
Androsterone                10.773      3848021      653.872      1615.928
Etiocholanolone            10.956      2273328      513.796      750.144
Androst. mono-TM           9.315       19168        [0]
Testos-D3                  13.380      308317       [50]
3a,5a-Androstandiol        11.101      124968       157.965      64.027
3a,5b-Androstandiol        11.236      251808       233.564      190.756
3b,5a-Androstandiol        12.555      3065         423.180      4.207
DHT                         12.798      14658        273.626     13.009
DHEA                       12.066      83903        195.185     53.116
Epiandrosterone            12.066      10763        149.157     5.207
5a-Androstandione          12.437      18367        191.246     11.393
Androstendione              13.083      9692         22.862      0.719
OH-Endione                  16.993      5980         -----
OH-Endio                    10.392      70763        [0]
Estradiol                   13.198      4157         62.147      0.838
Estrone                     12.798      9441         159.381     4.880
Estriol                     17.887      1493         670.323     3.246
Pregnantriol                 15.846      0            61.411     -----
Pregnantriol                 16.434      0            238.241     -----
11OH-Androsterone           13.755      335316       963.398     207.468
11OH-Etiocholanolone        13.994      87311        266.522     14.945
Tetrahydrocortisol          19.988      1617696      228.871     237.782
Cortisol                     20.621      26352        1389.350    23.513

```

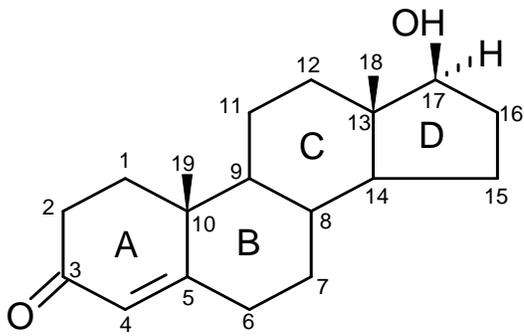


Figura 2. Estructura química de la Testosterona.

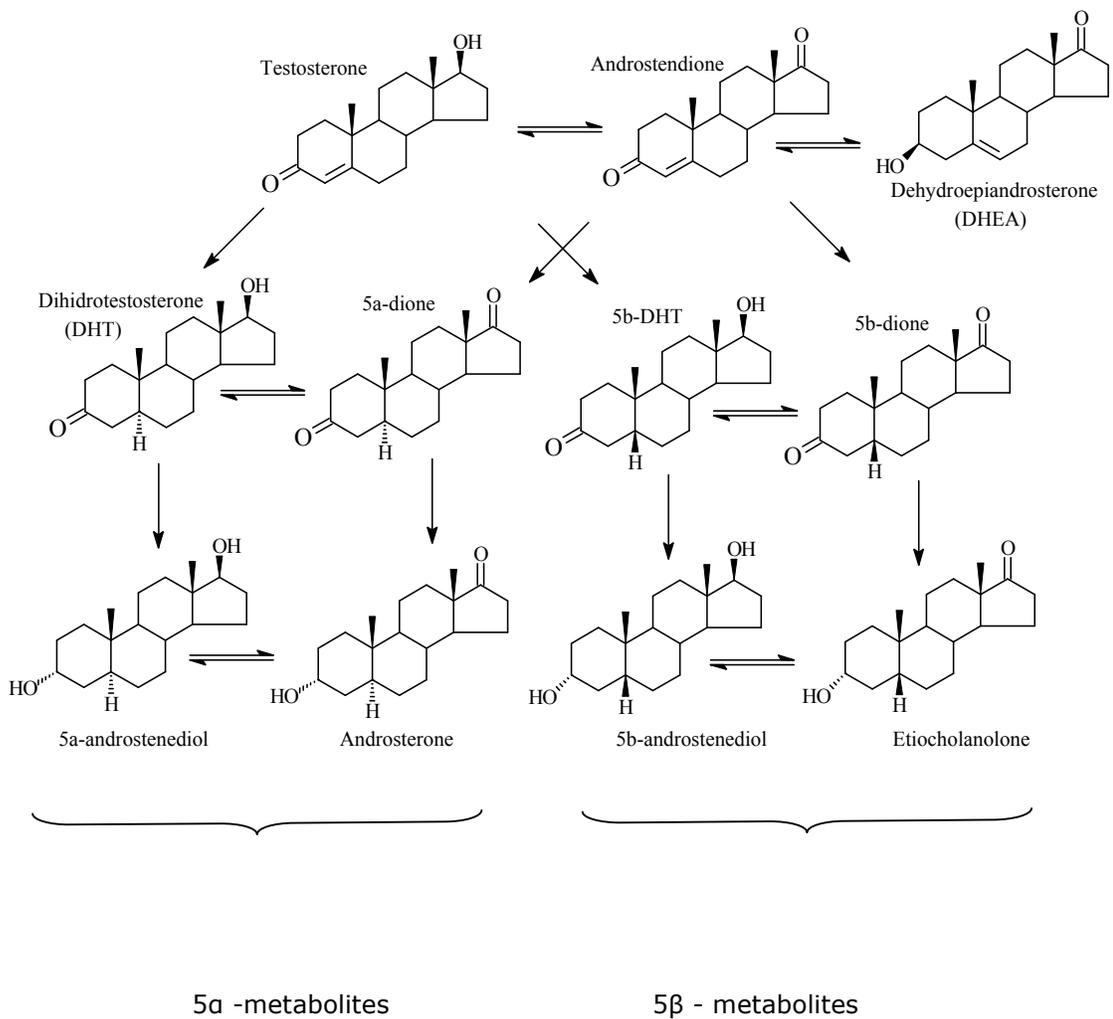


Figura 3. Metabolismo de la Testosterona

CONCLUSIONES

En el análisis de muestras para el control doping es de vital importancia la evaluación del perfil de esteroides endógenos. Sobre la base de esta evaluación puede obtenerse información sobre el consumo de esteroides anabólicos exógenos, endógenos o algunos de sus precursores. Los valores de este perfil se comportan de una forma relativamente estable dentro de una población específica y se ve influenciado por varios factores entre los que se encuentran: edad, sexo, origen étnico, dieta, algunos medicamentos y etanol.

La androstenediona, la DHEA y el 5 α -DHT son los esteroides naturales más utilizados con el objetivo de aumentar el rendimiento deportivo. Ellos pueden afectar el perfil de esteroides endógenos mediante alteraciones específicas de las concentraciones de los metabolitos de la T y/o sus relaciones, de forma que mediante una evaluación integral de estos parámetros pueden presumirse su administración.

Dos aspectos deben tenerse en cuenta en el momento de evaluar un perfil de esteroides endógenos: uno es cuando la orina es proveniente de una fémina pues el mismo está sujeto a variaciones en dependencia del ciclo menstrual, uso de anticonceptivos orales, embarazo o determinadas patologías. El otro aspecto de importancia es la contaminación bacteriana, ya sea producto de algún microorganismo presente en la propia orina como parte de la flora natural o de una inadecuada conservación de la muestra. En cualquiera de estos casos el análisis del perfil debe realizarse de manera cuidadosa por parte del analista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Chapter 9 Sports, Jordi Segura in "Drug Abuse Handbook", 1998
- (2) Metabolism of Testosterone, S Rendic. in Recent advances in doping analysis (2) 1993 p. 27
- (3) "Las bases farmacológicas de la terapéutica", Goodman and Gilman, Cap. 62, p. 1413
- (4) UpToDate, Vol 8, No 2. Ó2000 UpToDateÒ \www.uptodate.com\ (800) 998-6374\ (781) 237-4788.
- (5) "Oral Dehydroepiandrosterone supplementation can increase the Testosterone/Epiandrosterone ratio", Larry D. Boers, Clinical Chemistry 45, No 2, 1999.
- (6) "Effects of dehydroepiandrosterone on urinary steroids", R. Kazlauskas, in Recent advances in doping analysis (5), 15TH Cologne Workshop on Dope Analysis, 1997.
- (7) "Detection of dihydrotestosterone (DHT) doping: alterations in the steroid profile and reference ranges for DHT and its 5 α metabolites". M. Donike et al. Journal Sports med phys fitness, 1995; 35: 235-50.

- (8) "Endocrine aspects of anabolic steroids", F.C.W. Wu, *Clinical Chemistry* 43:7, (1997)1289-1292
- (9) "Factors Influencing the steroid profile", H. Geyer, W. Shanzer, U. Mareck and M. Donike, in *Recent advances in doping analysis* (3), 1995, 95
- (10) "Issues in detecting abuse of xenobiotic anabolic steroid and testosterone by analysis of athletes' urine" Don, H. Catlin, Caroline K, Hatton and Sanja H. Starcevic., *Clinical Chemistry*, 43 (7):1280.
- (11) Steroid profile and sports, de la Torre X, Pascual, J. A., Ortuño, J. And Segura J. In *Recent advances in doing análisis* (4), 1996, 59
- (12) "Steroid Profiling in Cologne", M. Donike in 10THCologne Workshop on Dope Analysis, *Proceedings*, 1993, 47.
- (13) "The interpretation of female steroid profiles", U. Marek-Engelke, H. Geyer and W. Shanzer in *Recent advances in doping analysis* (5), 1997, 51
- (14) Over the counter anabolic steroids 4-androsten-3,17-dione, 4-androsten-3b,17b-diol and 19-nor-4-androsten-3,17-diona: excretion studies in men. V. P. Uralets and P. A. Gillette, in *Recent advances in doping analysis* (6), 1998, 147.
- (15) Androstendione excretion studies from single and múltiple dose experiments , Mats Garle and Elzbieta Palonek, in *recent advances in doping analysis* (6), 1998, 181.
- (16) Excretion studies with 4-androstene-3,17-dione, P. Van Eenoo, F. T. Delbeke, N. Desmet and P. De Baker in: *Recent Advances in doping analysis* (6), 1998, 171.
- (17) "Nachweis von exogenen testosteron", Donike M., Barwald K., Klosterman K., Shanzer W., and Zimmermann J., in *Sport: Leistung und Gesundheit*. Heck H., Hollmann W., Leisen H and RosT R. *Deutscher Arzte Verlag Koln*, 1983, 293.
- (18) "Testosterone Detection in Different ethnic groups", de la Torre X., Yang Z., Li Y., Wu M., in: *Recent Advances in doping analysis* (4), 1996, 71.
- (19) "Urine contamination by micro-organisms and alteratios in the endogenous steroids profile. A prospective study", de la Torre X., Segura J., Smeyers MT, Ventura R., in: *Recent Advances in doping analysis* (6), 1998, 223.
- (20) "Stability of steroid profiles (5): The annual rhythm of urinary ratios and excretion rates of endogenous steroids in female and its menstrual dependency", Mareck-Engelke U., Flenker U., Donike M. In: *Recent Advances in doping analysis* (3), 1996, 177.
- (21) "Influence of ethanol on steroid profile parameters", Mareck-Engelke U., Geyer H., Schindler U., Flenker U., Iffland R., Donike M. In: *Recent Advances in doping analysis* (3), 1996, 143
- (22) "Validity of urine samples: microbial degradation", Ayotte C., Charlebois S., Barriault D., Sylvestre M., in: *Recent Advances in doping analysis* (4), 1997, 127.

(23) "Changes of the urinary steroid profile after sublingual application of Dihydrotestosterone (DHT).", Geyer H., Shanzer W., Schindler U., Donike M. In: Recent Advances in doping analysis (3), 1996, 215.

(24) "Some followed up cases of doping with naturally occurring steroids- Testosterone and Dihydrotestosterone", Ueki M., Fujisaki M., Ikekita T., Okano M., in: Recent Advances in doping analysis (3), 1996, 231.

(25) "Intramuscular administration of 5 α -dihydrotestosterone heptanoate: Changes in the urinary hormone profile", Coutts B.S., Kicman A., Cowan D., in Recent Advances in doping analysis (4), 1997, 173.