

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS SUSTANCIAS DOPANTES SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO: LA IMPORTANCIA DE ESTUDIAR ESTE PROBLEMA

HEALTH SIDE EFFECTS OF DOPING SUBSTANCES ON THE IMMUNE SYSTEM: THE IMPORTANCE OF STUDYING THIS PROBLEM

Esther Giraldo

INTRODUCCIÓN

M^a Dolores Hinchado

Eduardo Ortega

Dpto. de Fisiología
Facultad de Ciencias
Universidad de Extremadura

En el intento de mejorar las marcas deportivas y el rendimiento en el deporte de alta competición, día a día se buscan nuevos métodos que permitan superar los límites fisiológicos. En esta búsqueda, los deportistas recurren al consumo de drogas y métodos que están prohibidos por las organizaciones deportivas y que además suponen un riesgo para la salud ya que alteran las funciones fisiológicas del organismo.

El término “doping” se restringe al ámbito deportivo, pero es un hecho que se extiende a todos los campos, ya que el hombre siempre ha buscado superar sus limitaciones físicas y mentales y para ello ha recurrido a sustancias externas. En la sociedad española está muy generalizado el uso de los medicamentos no sólo para combatir las enfermedades, sino también como ayuda para superar situaciones límites como pueden ser la ansiedad, el estrés, la depresión, el cansancio, el dolor, el insomnio, etc. Así, son muchas las profesiones que recurren a suplementos artificiales con el fin de aumentar sus condiciones, sin tener en cuenta el riesgo que ello supone. De la misma forma, los deportistas acuden a estas sustancias con el fin de incrementar sus cualidades deportivas como la resistencia, la masa muscular o la concentración. Es posible que los deportistas acudan a estos métodos movidos y presionados por

los entrenadores, el alto grado de profesionalismo y competencia, los clubes deportivos, los medios de comunicación y los patrocinadores que buscan un mayor rendimiento y mayores beneficios. Dentro del deporte amateur también se dejan seducir con sustancias que en teoría les ayudarán a alcanzar mejores resultados deportivos con el fin de poder lograr el reconocimiento y optar a competiciones más ambiciosas. Desde este enfoque social, normalmente se olvidan o se esconden los riesgos que estas prácticas suponen para la salud a corto y largo plazo.

Desde un punto de vista científico, se conocen actualmente algunos de los efectos secundarios de la mayoría de sustancias que se utilizan como agentes dopantes, pero los estudios al respecto se centran fundamentalmente en los efectos sobre el sistema cardiovascular y nervioso, ya que estos estudios están encaminados a conocer si el uso prolongado de estas sustancias puede causar la muerte en los deportistas. Sin embargo, son escasos los trabajos que estudian los efectos secundarios de sustancias dopantes sobre el sistema inmunitario, sistema fisiológico de extrema importancia para preservar la salud de los individuos, dado que es el que nos protege del ataque de patógenos y el cual adquiere especial relevancia en situaciones de ejercicio físico, ya que en ocasiones los deportistas pueden ser más vulnerables al ataque de éstos.

CORRESPONDENCIA:

Eduardo Ortega Rincón
Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura.
Avda. Elvas, s/n. 06071 - Badajoz. España.
E-mail: orincon@unex.es

Aceptado: 18.05.2007 / Revisión nº 209

El sistema inmunitario es un sistema de autoreconocimiento y mantenimiento de la homeostasis. Es una red extremadamente compleja que se extiende por todo el organismo, y es capaz de reconocer y defender a éste frente a los patógenos, como virus, bacterias, hongos e incluso células propias transformadas o tumorales. Los constituyentes celulares y solubles del sistema inmunitario tienen que trabajar en estrecha coordinación. Clásicamente el sistema inmunitario se ha dividido en: respuesta innata (no específica) y respuesta adaptativa (específica). La respuesta innata la desarrollan fundamentalmente los macrófagos y neutrófilos, junto con las células NK, el sistema del complemento y las defensinas, y constituye la primera línea de defensa. Mediante el reconocimiento, el procesamiento y presentación de antígenos, los macrófagos enlazan con la rama específica del sistema inmunitario, que consiste principalmente en linfocitos y sus productos.

Se sabe que el ejercicio físico altera fisiológicamente diferentes parámetros inmunitarios. Algunos estudios han mostrado que el ejercicio exhaustivo está asociado con síntomas de inmunosupresión transitoria¹, lo que conlleva a una mayor susceptibilidad a las infecciones. Tras este tipo de ejercicio se ha observado una menor capacidad de los linfocitos para producir citoquinas y para proliferar en presencia de un estímulo antigénico. Esto es especialmente cierto en atletas durante periodos de competición. Dado que una infección durante la temporada de competición supondría la pérdida del trabajo y el esfuerzo anual para un deportista, y que éstos son muy susceptibles a las mismas, consideramos que es importante conocer qué efectos tienen las sustancias dopantes sobre el sistema inmunitario así como la magnitud de los mismos durante periodos de entrenamiento y competición. Durante esos periodos, se producen desequilibrios neuroendocrinos que el organismo debe ser capaz de restablecer. Muchas de las hormonas endógenas que responden a estas situaciones tienen la capacidad de modular el sistema inmunitario alertándolo, y esas mismas sustancias son en ocasiones administradas exógenamente al organismo, aumentando su concentración y po-

niendo en riesgo los mecanismos de restauración de los cambios neuroendocrinos.

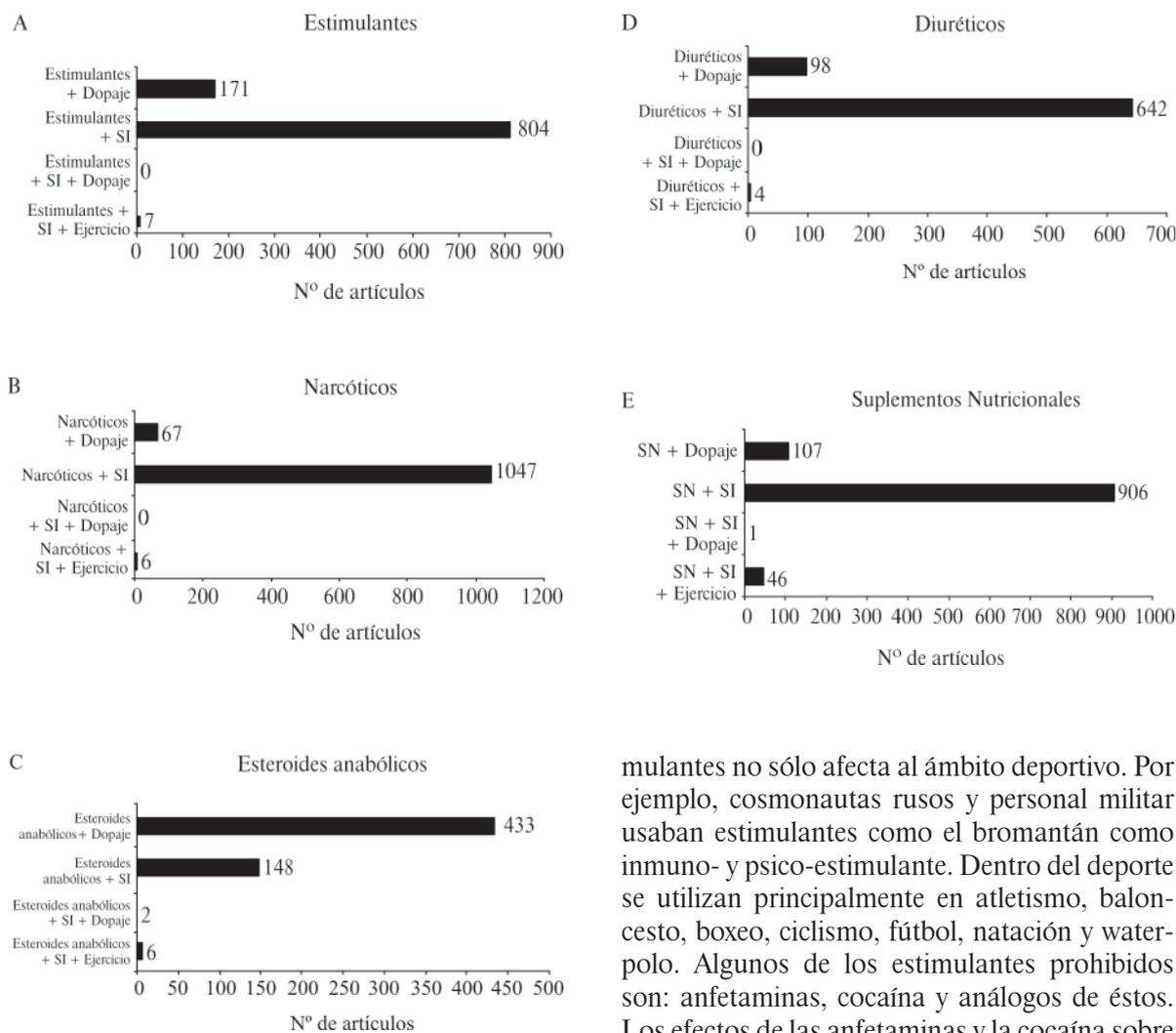
Con el fin de conocer si existen estudios en este campo, hicimos una búsqueda bibliográfica de artículos de investigación científica en la base de datos "pubmed". Para ello escogimos cada "sustancia prohibida" (anabólicos, narcóticos, hormonas y sustancias relacionadas, diuréticos o suplementos nutricionales) y las combinamos de la siguiente manera:

- "sustancia" + dopaje
- "sustancia" + sistema inmunitario
- "sustancia" + sistema inmunitario + dopaje
- "sustancia" + sistema inmunitario + ejercicio

La Figura 1 muestra que aunque sí que existe un número significativo de estudios sobre cada una de las sustancias elegidas, como se puede observar en las columnas de las categorías "sustancia + dopaje" y "sustancia + sistema inmunitario", son muy pocos o casi ningunos los estudios que hayan evaluado los efectos de estas sustancias sobre el sistema inmunitario dentro del ámbito del dopaje y considerando el ejercicio físico como una situación fisiológica particular. Recalcamos de nuevo la importancia de estas consideraciones puesto que el dopaje (más allá de sus efectos en el rendimiento deportivo y su consideración como "trampa") es un problema de salud real, como se recoge claramente en la ley orgánica 7/2006 del 21 de noviembre de protección de salud y de lucha contra el dopaje en el deporte. Esta ley parte de dos premisas: por una lado actualizar los mecanismos de control y de represión del dopaje en el ámbito del deporte de alta competición, y por otro lado pretende crear un marco sistemático y transversal de prevención, control y represión del dopaje en general, considerado como una amenaza social, y como una lacra que pone en grave riesgo la salud, tanto de los deportistas profesionales como de los practicantes habituales u ocasionales de alguna actividad deportiva. Lógicamente un correcto funcionamiento del sistema

GIRALDO, E
et al.

FIGURA 1. Revisión bibliográfica en "pubmed". El eje de abscisas representa el número de artículos en cada categoría de la búsqueda (eje de ordenadas) SI: sistema inmunitario; SN: suplementos nutricionales.



inmunitario es primordial para la salud de las personas, e incluso para el propio rendimiento deportivo. Veamos a continuación algunos de los efectos secundarios de estas sustancias sobre el sistema inmunitario.

EFFECTOS DE LAS SUSTANCIAS DOPANTES SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO

Estimulantes

El uso de estimulantes en la sociedad y en el deporte tiene una larga historia. El dopaje con esti-

mulantes no sólo afecta al ámbito deportivo. Por ejemplo, cosmonautas rusos y personal militar usaban estimulantes como el bromantán como inmuno- y psico-estimulante. Dentro del deporte se utilizan principalmente en atletismo, baloncesto, boxeo, ciclismo, fútbol, natación y waterpolo. Algunos de los estimulantes prohibidos son: anfetaminas, cocaína y análogos de éstos. Los efectos de las anfetaminas y la cocaína sobre el sistema inmunitario están mediados a través de la dopamina, la noradrenalina y la serotonina, las cuales están estrechamente implicados en la regulación del comportamiento y en general son consideradas inmunosupresores. Junto con los efectos psicológicos y de dependencia, se sabe que los estimulantes pueden causar enfermedades cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales y musculares; pero pocos son los estudios que han comprobado los efectos de estas drogas sobre el sistema inmunitario. Algunos de estos trabajos han observado que tratamientos crónicos con anfetaminas disminuyen *in vitro* e *in vivo* la fagocitosis². También se ha observado que la cocaína induce la supresión de la respuesta de linfocitos T, que podría deberse a una alteración en el balance de citoquinas, como por ejemplo el aumento de la producción de IFN- γ ³.

Estas drogas también afectan al sistema neuroendocrino, que a su vez está ligado al inmunitario, dado que las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis (HPA) afectan de forma drástica a la respuesta inmunitaria, fundamentalmente a través de las catecolaminas y los glucocorticoides¹. Algunos estudios han evaluado los efectos de la cocaína y la heroína sobre la activación del eje HPA y de la respuesta inmunitaria, incluyendo la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, como el TNF- α . Estos estudios mostraron que el abuso de drogas como cocaína y opiáceos tiene efectos inmunomoduladores, afectando al sistema inmunitario tanto de forma directa como indirecta a través del sistema nervioso. Así ratones convertidos en adictos a la cocaína o la heroína y entrenados para autoadministrarse estas drogas, presentaron deficiencias en la activación del eje HPA⁴ y subsecuentemente también podría contribuir a un deterioro inmunitario.

Narcóticos

Los narcóticos son sustancias que se usan normalmente como drogas en deportes de combate. Algunos ejemplos de estas sustancias son: morfina, metadona, buprenorfina, oxicodona, etc. Se utilizan para calmar el dolor en casos de lesión o dolores postquirúrgicos. El consumo de narcóticos para reducir el dolor puede agravar una lesión, ya que estas drogas enmascaran el dolor y como consecuencia el atleta se siente más seguro e ignora la lesión.

Se conoce que el abuso de narcóticos ocasiona adicción y otros efectos psicológicos y físicos como depresión, problemas respiratorios o náuseas. Los narcóticos pueden ser agonistas puros de receptores opiáceos (morfina y metadona), agonistas parciales (buprenorfina) o mixtos (agonista/antagonista) como la pentazocina. Además, los receptores opiáceos participan en la función de las células inmunitarias ya que diferentes células inmunitarias los presentan en su superficie. Muchas evidencias sugieren que los opiáceos modulan tanto la respuesta innata como la adquirida, habiéndose descrito dos posibles mecanismos: el primero representa una acción directa de los opiáceos sobre sus

receptores presentes en las células inmunes; el segundo mecanismo estaría mediado por el sistema nervioso⁵. Así, la modulación de la respuesta inmunitaria por opiáceos está mediada en parte a través de la interacción directa con sus receptores expresados por una o varias poblaciones de células inmunes, pero además la influencia de estas drogas sobre la respuesta inmunitaria es el resultado de los efectos que tienen estas sustancias sobre el sistema nervioso central y sobre el HPA⁶. Algunos trabajos han observado que tras la administración *in vivo* de morfina se inhibe la capacidad de los neutrófilos y los macrófagos peritoneales para fagocitar la levadura *Candida albicans*⁶⁻⁹. Estos efectos pueden ser especialmente peligrosos para los atletas durante el ejercicio, ya que en esta situación la estimulación de las respuestas innatas es crucial para prevenir la entrada y el mantenimiento de los microorganismos en el cuerpo^{1,10}. De hecho, se ha descrito que el ejercicio estimula la capacidad de macrófagos y neutrófilos para fagocitar y matar *C. albicans*, y esta estimulación está mediada a través de glucocorticoides y catecolaminas¹¹⁻¹⁴, lo que a su vez podría estar afectado al mismo tiempo por el consumo de narcóticos. La administración *in vivo* de morfina también resulta en una atrofia de las células hematopoyéticas y en una menor capacidad de las células linfoides para generar anticuerpos en respuesta a la toxina del tétano^{6,15}, lo que sugiere que los narcóticos pueden también inhibir algunos mecanismos de la respuesta adaptativa y comprometer al organismo frente al ataque de patógenos.

Esteroides anabolizantes

Los esteroides anabolizantes son normalmente derivados sintéticos de la testosterona. Son las sustancias más utilizadas para incrementar el rendimiento y/o mejorar la apariencia física. Estas sustancias se usan normalmente en atletismo, culturismo, ciclismo o halterofilia. La existencia de usuarios y traficantes ilegales de estas sustancias implica un gran riesgo para la salud y hace necesario un control de sus efectos secundarios. Desde 1950 hasta hoy se han sintetizado y están disponibles en el mercado más de 120 de estos compuestos; sin embargo, sólo 12 de ellos se

usan en terapia humana, mientras que el resto se usan como agentes anabólicos en el deporte¹⁶. La venta y consumo de esteroides ha aumentado drásticamente como consecuencia del consumo abusivo tanto por atletas como por jóvenes que quieren mejorar su aspecto físico. Incluso se pueden encontrar páginas “Web” que explican cómo consumir estas sustancias o donde comprarlas.

Los esteroides incrementan la síntesis proteica y pueden ser útiles en medicina, pero son tantos los efectos adversos que en muchos países, como Suecia, el Consejo Nacional de Salud prohibió su uso y venta incluso para fines terapéuticos.

Son pocos los estudios que se han centrado en los efectos de los esteroides sobre el sistema inmunitario a concentraciones suprafarmacológicas, como las utilizadas en el dopaje. Algunos estudios han observado que la administración de nandrolona (10 mg/Kg) a ratas inhibe la actividad *in vitro* de los linfocitos, especialmente de las células derivadas del timo, concluyéndose que la administración de dosis suprafarmacológicas de esteroides durante periodos prolongados daña la funcionalidad de los linfocitos del timo y de la médula¹⁷. Por el contrario, algunos estudios no han observado diferencias entre las poblaciones de linfocitos T de culturistas que tomaban esteroides y las de aquéllos que no los tomaban. Asimismo, la actividad de las células NK era también mayor en el grupo que consumían estas sustancias¹⁸. Otras investigaciones también han observado que la nandrolona y la oximetolona inducen la producción de citoquinas inflamatorias, como la IL-1 β y el TNF- α , por leucocitos humanos de sangre periférica¹⁹. También se ha observado que la oximetolona reduce la capacidad funcional de los leucocitos y la actividad citotóxica de células T de ratones²⁰.

Hormonas peptídicas y sustancias relacionadas

En este grupo de sustancias podemos incluir la eritropoyetina (EPO), la hormona de crecimiento, las gonadotropinas, la insulina o las corticotropinas. Se utilizan fundamentalmente en baloncesto, ciclismo, culturismo, triatlón o

voleibol; si bien no son exclusivas, lógicamente, de estas especialidades deportivas. Este tipo de sustancias tienen un uso terapéutico muy definido en determinadas enfermedades, pero a pesar de sus efectos secundarios también se han utilizado y son usadas por deportistas para mejorar su rendimiento.

Los efectos secundarios de la EPO sobre el sistema inmunitario no están aún muy claros. Tu, *et al.*²¹ demostraron que ratas prematuras que presentaban un menor número de glóbulos rojos, presentan una menor capacidad de respuesta de células T y una menor producción de TNF- α , en comparación con ratas maduras. Además, tras la administración de EPO humana recombinante, las ratas prematuras mejoraron su respuesta inmunitaria. Estos resultados parecen contradecir las aseveraciones de que la EPO exógena perjudica la respuesta inmunitaria, por lo que parece imprescindible realizar más investigaciones a este respecto.

Por otro lado, también se ha sugerido que los “transportadores de oxígeno artificiales”, desarrollados a partir de la hemoglobina, pueden dañar el sistema inmunitario²² o pueden tener efectos secundarios severos²³.

Por su parte la hormona de crecimiento (GH) ha sido descrita en general como una hormona inmunopermisiva^{1,24}. De hecho está demostrado que esta hormona estimula la función de los macrófagos. Así, la administración exógena de GH es protectora en muchos modelos de infección en los que los macrófagos desempeñan un papel efector importante^{1,25}. Existen estudios sobre el papel fisiológico de la GH en la respuesta inmunitaria y las variaciones de esta hormona durante el ejercicio, pero no hay estudios que relacionen la administración de GH para fines de dopaje y sus efectos sobre el sistema inmunitario. La hormona de crecimiento media los efectos agudos del ejercicio en neutrófilos, produciéndose incluso una marcada neutrofilia tras inyectar intravenosamente GH^{1,26,27}. También se ha observado un aumento en el “estallido respiratorio” en los neutrófilos de esquiadores de fondo tras un ejercicio intenso, junto a un aumento paralelo de

las concentraciones séricas de GH^{1,28}. Además, se ha indicado que el aumento en la concentración de GH puede contribuir o mediar los cambios en el estallido respiratorio de los neutrófilos tras varias sesiones de ejercicio o en respuesta a períodos de entrenamiento^{1,29}.

Diuréticos

Los diuréticos favorecen o aumentan la diuresis. Están integrados por cualquier sustancia cuya estructura química o efectos farmacológicos sean similares a fármacos como: la acetazolamida, el ácido etacrínico, la metolazona, las tiazidas, el triamtereno, etc. Los diuréticos a dosis elevadas pueden provocar pérdidas de peso a través de pérdidas de fluidos que pueden conducir a la deshidratación y a pérdidas de potasio que, a su vez, pueden ocasionar arritmias e incluso la muerte si son muy altas. También pueden producir náuseas, fatiga, fiebre, enfermedades renales o confusión. Estas sustancias son utilizadas normalmente por judokas, boxeadores, culturistas y levantadores de peso. Otros atletas toman diuréticos para enmascarar otras “sustancias prohibidas”, ya que los diuréticos ayudarían a eliminar las trazas de otras drogas. Respecto a sus efectos secundarios sobre el sistema inmunitario, algunos diuréticos como la furosemida o la espironolactona son potentes inhibidores de la migración de leucocitos a través de células endoteliales³⁰. Además, la espironolactona también suprime la acumulación de citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α en cultivos de células mononucleares estimuladas previamente con lipopolisacárido, efecto que podría deberse al efecto apoptótico de esta sustancia³¹. No obstante, parece claro que son necesarias muchas investigaciones a este respecto, teniendo en cuenta que la concentración de células inmunitarias y de hormonas que afectan su función en los distintos fluidos del organismo, sobre todo la sangre, podría verse afectado por los diuréticos, especialmente durante la realización de ejercicio.

Suplementos nutricionales

El consumo de suplementos nutricionales está muy extendido tanto dentro como fuera del deporte. El principal problema de estas sustancias

radica en que normalmente se comercializan como derivados herbales inocuos y en la mayoría de los casos se trata de preparados que están contaminados con prohormonas u otras sustancias prohibidas como las efedrinas. Es el caso, por ejemplo, del Ma Huang que contiene efedrinas que estimulan al sistema nervioso central de la misma forma que las anfetaminas³². Estas sustancias se pueden adquirir en ocasiones a través de “internet”, sin registro sanitario ni etiquetado, lo que aumenta el peligro potencial de sus efectos adversos.

El ejercicio físico intenso y los programas de entrenamiento y competición conllevan en ocasiones a estados de inmunosupresión en los atletas, siendo más susceptibles a infecciones oportunistas durante esos periodos. Hay muchos factores que influyen en la inmunosupresión inducida por el ejercicio, y la nutrición indudablemente juega aquí también un papel crítico. De hecho, una alimentación inadecuada puede influir negativamente en la inmunocompetencia. Deficiencias de proteínas y micronutrientes (hierro, cinc, vitaminas) en la dieta se han asociado con disfunciones inmunitarias y, por el contrario, excesos de otros micronutrientes también pueden dañar al sistema inmunitario y a la salud³³. Ya hemos comentado que los atletas, debido a sesiones de ejercicio y entrenamiento intensos y prolongados, pueden presentar una función inmunitaria celular deprimida. Por ello, los deportistas suelen tomar inmunoestimulantes. En ocasiones los envases de estos productos no reflejan su composición real y se etiquetan como “productos herbales” que, en algunos casos, tienen efectos inmunosupresores. Estas drogas inmunosupresoras se han desarrollado a partir de productos naturales que son también compuestos de los productos derivados de hierbas comúnmente utilizadas. Sin embargo, el efecto de muchos de estos productos sobre el sistema inmunitario no se ha investigado aún. Wilasrusmee, *et al.*³⁴ estudiaron los efectos de algunas de estas sustancias sobre la proliferación de linfocitos. Observaron que el jengibre y el té verde tenían efectos inmunosupresores, y que estos efectos estaban mediados por una menor producción de IL-2 en cultivos de linfocitos. Por otro lado, “la angélica china” (Dong quai) y la

leche de cardo aumentan las respuestas en cultivos mixtos de linfocitos. Otro suplemento nutricional muy utilizado es la L-carnitina, nutriente esencial implicado en la producción energética celular, que a dosis elevadas, puede imitar las actividades biológicas de los glucocorticoides, especialmente las inmunomoduladoras³⁵.

En los últimos años, la glutamina también se presenta como complemento nutricional. Algunos estudios han examinado en ratas el efecto del consumo de glutamina sobre el sistema inmunitario durante sesiones de ejercicio. Los neutrófilos de las ratas tratadas con glutamina presentaron mayor capacidad fagocítica así como una mayor producción de especies reactivas de oxígeno³⁶. Por otro lado, otros estudios sugieren que el consumo de glutamina disminuye la producción de IL-6 y reduce la expresión de IL-4 e IFN- γ por linfocitos, lo que significaría un balance más equilibrado entre las respuestas Th1 y Th2 durante episodios de sepsis³⁷.

En conclusión puede que sea necesario que los atletas tomen suplementos nutricionales para completar su dieta, pero estos suplementos deben estar supervisados por médicos que controlen sus efectos. Además, los deportistas deberían ser cautos a la hora de tomar productos deno-

minados “naturales” ya que pueden suponer un riesgo para la salud debido a que estos compuestos pueden estar contaminados con otras sustancias peligrosas para la salud y que no aparezcan reflejadas en el etiquetado del envase.

En resumen, nos gustaría reflejar en este artículo, la idea que los efectos secundarios (conocidos y por conocerse) de muchas de las sustancias dopantes utilizadas por los deportistas pueden exceder a las que en sí mismo inducen las sustancias ingeridas a concentraciones suprafisiológicas e incluso “suprafarmacológicas”, dado que el ejercicio físico y el estrés concomitante al mismo constituye una situación fisiológica especial en la que se desregula el equilibrio homeostático y debe re-equilibrarse a través de la liberación de muchas de estas moléculas que también se liberan endógenamente pero a concentraciones adecuadas.

Los peligros potenciales de las prácticas de dopaje sobre el sistema inmunitario (además de que puede en ocasiones afectar al rendimiento deportivo), como sobre los demás sistemas orgánicos, adquiere especial importancia en los jóvenes y en el deportista aficionado, poco supervisado médicamente.

Finalmente, en la Tabla 1 se resumen algunos de estos efectos secundarios, evaluados sin la

TABLA 1.
Efectos secundarios de algunas de las sustancias utilizadas en el dopaje sobre el sistema inmunitario

Sustancia	Ejemplo	Efecto secundario sobre el Sistema Inmunitario
Esteroides anabólicos	Testosterona Nandrolona y otros esteroides	Inhiben la producción de anticuerpos ↑ Citokinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α)
Hormonas peptídicas	Hormona de crecimiento EPO	↑ citokinas inflamatorias y la producción de radicales libres por macrófagos ↓ Resistencia a patógenos ↑ La susceptibilidad a infecciones ↓ Fagocitosis Supresión de la respuesta de linfocitos T
Estimulantes	Anfetaminas Cocaína Cafeína	↓ Proliferación linfocitaria ↑ Citokinas inflamatorias Inhibe la respuesta de anticuerpos Inhibe capacidad fagocítica de macrófagos y neutrófilos
Narcóticos	Morfina Metadona	No están claros
Diuréticos	Trianterene Tiazidas	Pueden esconder otras drogas como estimulantes o anabólicos Algunos productos herbales son inmunosupresivos

presencia de ejercicio. Nuevas investigaciones nos parecen esenciales atendiendo a esta circunstancia.

RESUMEN

Actualmente existe aún una gran falta de conocimiento científico sobre los efectos secundarios de dopaje, tanto en deportes de competición como en deportes de recreación. Además, las conclusiones científicas no son siempre uniformes, por lo que es muy importante armonizar la información científica sobre los efectos biomédicos secundarios del dopaje para poder prevenir esta práctica.

La mayoría de la información disponible sobre los efectos secundarios de las sustancias dopantes se centra sobre los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso. Sin embargo, es muy poca la información existente sobre el sistema inmunitario. Hoy se sabe que el ejercicio físico modula este sistema, y que mientras el ejercicio moderado estimula la mayoría de las respuestas inmunitarias, el ejercicio intenso puede ser perjudicial para la respuesta adaptativa. Además, los cambios inducidos por el ejercicio están mediados por diferentes hormonas, conocidas principalmente como "hormonas de estrés". Así, una alteración del balance neuroendocrino por el consumo exógeno de hormonas (como en ocasiones ocurre en el dopaje) durante la práctica de ejercicio físico puede modificar los mecanismos de retroalimentación neuroinmunes, y pudiendo afectar seriamente la respuesta inmunitaria y perjudicar la salud de los deportistas.

El propósito de esta revisión es enfatizar sobre la importancia de estudiar los efectos secundarios de las sustancias dopantes sobre el sistema inmunitario, sobre todo durante la práctica de ejercicio, así como mostrar la falta de información a este respecto.

Palabras clave: Dopaje. Deporte. Sistema inmunitario. Esteroides. Narcóticos. Diuréticos.

Suplementos nutricionales. Hormonas peptídicas.

SUMMARY

Today there is still a big lack of information about the scientific knowledge of the side effects of doping in both competitive and recreational sports. In addition this knowledge is not always unified and in our opinion it is very important to harmonise the scientific information about the biomedical side effects of doping, in order to prevent this practise.

Most of the information about the side effects of the doping substances is available on the respiratory and cardiovascular systems as well as the brain. However, little information is currently examined about the side effects of doping substances on the immune system. Today it is clearly known that exercise modulates the immune system, and while moderate exercise stimulates most of the immune responses, intense exercise can be dangerous for the adaptative response. In addition, the exercise-induced changes are mediated by different hormones released following exercise, mainly the so called "stress hormones". Then, a modification of the neuroendocrine balance by a hormone intake during training could modify the feed-back of the neuroimmune mechanisms, and may affect the normal function of the immune system, damaging sportspeople's health.

The purpose of this communication is to emphasize the importance of studying the biomedical side effects of doping substances on the immune system, above all during exercise practise, as well as to show the lack of information at this respect.

Key words: Doping. Sports. Immune system. Steroids. Narcotics. Diuretics. Nutritional supplements. Peptide hormones.

B I B L I O G R A F Í A

1. **Ortega E.** Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol. Rev* 2003;9:70-94.
2. **Freire-Garabal M, Nuñez MJ, Balboa JL, Fernández-Rial JC, Belmonte A.** Effects of amphetamine on the activity of phagocytosis in mice. *Life Sci* 1992;51:145-8.
3. **Kubera M, Filip M, Basta-Kaim A, Nowak E, Siwanowicz J, Zajicova A, Holan A, Maes M, Lason W.** The effect of cocaine sensitization on mouse immunoreactivity. *Eur J Pharmacol* 2004;483:309-15.
4. **Friedman H, Eisenstein TK.** Neurological basis of drug dependence and its effects on the immune system. *J Neuroimmunol* 2004;147:106-8.
5. **Blahoutova V, Zajicova A, Wilczek H, Holan V.** Opioids and their immunomodulatory properties. *Cas Lek Cesk* 2003;142:244-7.
6. **McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK, Eisenstein TK, Rogers TJ.** Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug and alcohol dependence* 2001;62:111-23.
7. **Tubaro E, Borelli G, Croce C, Cavallo G, Santiangeli C.** Effect of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 1983;148:656-66.
8. **Rojavin M, Szabo I, Bussiere JL, Rogers TJ, Adler MW, Eisenstein TK.** Morphine treatment in vitro or in vivo decreases phagocytic functions of murine macrophages. *Life Sci* 1993;53:997-1006.
9. **Pacifici R, Di Carlo S, Bacosi A, Zucaro P.** Macrophage functions in drugs of abuse-treated mice. *Int J Immunopharmacol* 1993;15:711-6.
10. **Ortega E.** Physiological and biochemistry: influence of exercise on phagocytosis. *Int J Sports Med* 1994;15:5172-8.
11. **Forner MA, Barriga C, Rodríguez AB, Ortega E.** A study of the role of corticosterone as a mediator in exercise-induced stimulation of murine macrophage phagocytosis. *J Physiol* 1995;488:33-339.
12. **Ortega E, Rodríguez MJ, Barriga C, Forner MA.** Corticosterone, prolactin and thyroid hormones as hormonal mediators of the stimulated phagocytic capacity of peritoneal macrophages after high-intensity exercise. *Int J Sports Med* 1996;17:149-55.
13. **Ortega E, Marchena JM, García JJ, Barriga C, Rodríguez AB.** Norepinephrine as mediator in the stimulation of phagocytosis induced by moderate exercise. *Eur J Appl Physiol* 2005;93:714-8.
14. **Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martínez M, Ibanez S, Cidoncha A, Collazos ME, García JJ.** Role of Hsp72 and norepinephrine in the moderate exercise-induced stimulation of neutrophils' microbicide capacity. *Eur J Appl Physiol* 2006;98:250-5.
15. **Eisenstein YK, Meissler JJ, Geller EB, Adler MW.** Immunosuppression to tetanus toxoid induced by implanted morphine pellets. En: O'Doriso MS, Panerai A (eds.). *Proceedings of the New York Academy of Sciences, Neuropeptides and immunopeptides: Messengers in a neuroimmune axis.* New York: New York Academy of Sciences 1990;373-9.
16. **Socas L.** Efectos adversos para la salud inducidos por los esteroides anabolizantes en un grupo controlado de fisioculturistas. *Vector plus* 2004;24:63-77.
17. **Ferrández MD, de la Fuente M, Fernández E, Manso R.** Anabolic steroids and lymphocyte-function in sedentary and exercise-trained rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;59:225-32.
18. **Calíbrese LH, Kleiner SM, Barna BP, Skibinski CI, Kirkendall DT, Lahita RG, Lombardo JA.** The effects of anabolic steroids and strength training on the human immune response. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:386-92.
19. **Hughes TK, Fulep E, Smith EM, Stanton GJ.** Modulation of immune responses by anabolic androgenic steroids. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:857-63.
20. **Karrow NA, McCay JA, Brown R, Musgrove D, Munson AE, White KL.** Oxymetholone modulates cell-mediated immunity in male B6C3F1 mice. *Drug Chem Toxicol* 2000;23:621-44.
21. **Tu HL, Ye HM, Wang J, Huang DM.** Effects of recombinant human erythropoietin on the immune function of premature rats. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003;41:99-103.

22. Schumacher YO, Schmid A, Dinkelmann S, Berg A, Northoff H. Artificial oxygen carriers--the new doping threat in endurance sport? *Int J Sports Med* 2001;22:566-71.
23. Jeurissen A, Bossuyt X, Ceuppens JL, Hespel P. The effects of physical exercise on the immune system. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003;147:1347-51.
24. Kelley KW. Growth hormone in Immunobiology. En: Ader R, Felten DL, Cohen N (eds). *Psychoneuroimmunobiology*. New York: Academic Press 1991;377-402.
25. Woods JA. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Int J Sports Med* 2000;21:24-30.
26. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Klokke M, Kappel M, MacLean DA, Nielsen HB, Rohde T, Ullum H, Zacho M. Exercise-induced immunomodulation--possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. *Int J Sports Med* 1997;1:2-7.
27. Kappel M, Hansen MB, Diamant M, Jorgensen JO, Gyhrs A, Pedersen BK. Effects of an acute bolus growth hormone infusion on the human immune system. *Horm Metab Res* 1993;25:579-85.
28. Yamada M, Suzuki K, Kudo S, Totsuka M, Simoyama T, Nakaji S, Sugawara K. Effect of exhaustive exercise on human neutrophils in athletes. *Luminescence* 2000;15:15-20.
29. Peake JM. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc Immunol* 2002;8:49-100.
30. Hofbauer R, Frass M, Pasching E, Gmeiner B, Kaye AD, Kapiotis S. Furosemide and spironolactone reduce transmigration of leukocytes through endothelial cell monolayers. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65:685-93.
31. Mikkelsen M, Sonder SU, Nersting J, Bendtzen K. Spironolactone induces apoptosis in human mononuclear cells. Association between apoptosis and cytokine suppression. *Apoptosis* 2006;11:573-9.
32. Delbeke F. Nutritional Supplements and doping. C Peters, T Schulz and H Michna. En: *Biomedical Side effects of Doping*. Bonn: Sport and buchstrass. 2001;56.
33. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci* 2004;22:115-25.
34. Wilasrusmee C, Siddiqui J, Bruch D, Wilasrusmee S, Kittur S, Kittur DS. In vitro immunomodulatory effects of herbal products. *Am Surg* 2002;68:860-4.
35. Alesci MU, De Martino M, Mirani S, Benvenega F, Trimarchi T, Kino T, Chrousos GP. L-Carnitine: a nutritional modulator of glucocorticoid receptor functions. *FASEB J* 2003;17:1553-7.
36. Lagranha CJ, de Lima TM, Senna SM, Doi SQ, Curi R, Pithon-Curi TC. The effect of glutamine supplementation on the function of neutrophils from exercised rats. *Cell Biochem Funct* 2005;23:101-7.
37. Yeh CL, Hsu CS, Yeh SL, Chen WJ. Dietary glutamine supplementation modulates Th1/Th2 cytokine and IL-6 expressions in septic mice. *Cytokine* 2005;31:329-34.