

Effetto aritmogeno delle sostanze illecite nell'atleta: sviluppo delle conoscenze al 2006

Arrhythmogenic effect of illicit drugs in the athlete: update 2006

F. Furlanello*, L. Vitali Serdoz**, S. Bentivegna*, P. Manetti§, C. Stefenelli^, L. De Ambroggi^, R. Cappato**

*Casa di Cura Igea, Milano

**Centro di Aritmologia ed Elettrofisiologia Clinica, Istituto Policlinico San Donato, Università di Milano, San Donato Milanese (MI)

§Centro di Riferimento Regionale di Medicina dello Sport, Azienda Ospedaliera Careggi, Università degli Studi di Firenze

^Ospedale Villa Bianca, Trento

Abstract

Quasi tutte le sostanze illecite, bandite dal Comitato Olimpico Internazionale (CIO) e aggiornate periodicamente dalla World Anti-Doping Agency (WADA), possono provocare, attraverso meccanismi diretti o indiretti, effetti collaterali cardiaci e in particolare aritmici a breve, medio e lungo termine. Trattasi di un esteso gruppo di patologie cardiovascolari anche tromboemboliche, ipertrofiche, dilatative, ischemiche, miocarditiche nonché di aritmie cardiache sopraventricolari o ventricolari, focali o da rientro, frequentemente sintomatiche, talora potenzialmente letali, anche in soggetti sani senza precedente storia di patologia cardiaca. Il rischio è però molto aumentato in atleti con preesistenti problemi patologici cardiaci, particolarmente se dovuti a un substrato aritmogeno latente o a una patologia aritmica primaria comprendente cardiopatie ereditarie a rischio per morte improvvisa.

Scopo di questo contributo è approfondire le conoscenze degli effetti aritmogeni dell'assunzione delle singole sostanze illecite analizzando sistematicamente l'elenco WADA aggiornato al gennaio 2006, ai fini di una migliore comprensione del problema sia dal punto di vista dell'approfondimento scientifico sia nei riguardi dell'applicazione clinico-pratica.

Parole chiave: Aritmie cardiache; Lista WADA 2006; Sostanze illecite

Almost all the illicit drugs (substances), banished by the International Olympic Committee (IOC) and periodically updated by the World Anti-Doping Agency (WADA), may induce, through direct or indirect mechanism, collateral cardiac and in particular arrhythmic effects in the short, medium and long-term. It is a matter of an extended group of cardiovascular pathologies, even thromboembolic, hypertrophic, dilatative, ischemic myocardial, other than of cardiac arrhythmias supraventricular and ventricular, frequently symptomatic, sometimes potentially lethal, even for healthy subjects without previous history of cardiac pathology. However, the risk is increased for athletes presenting previous cardiac pathologic problems, in particular when due to a latent arrhythmogenic substratum or to a primary arrhythmic pathology including hereditary cardiopathies at risk for sudden death.

The aim of these notes is to deepen the knowledge of the arrhythmogenic effects of the consumption of each single illicit substances, systematically analysing the WADA list, updated in January 2006, in order to better understand the problem, both from the point of view of the scientific investigation and of the clinical-practical application.

Key words: Cardiac arrhythmias; Illicit substances; WADA list 2006

INTRODUZIONE

Le aritmie cardiache rappresentano, dal punto di vista diagnostico e prognostico, uno dei più com-

plessi e difficili problemi clinici degli atleti competitivi. Da un lato, si tratta di decidere la compatibilità o meno con l'idoneità sportiva agonistica e dall'altro, di identificare l'eventuale rischio per eventi cardiaci

gravi fino alla morte improvvisa, dovuti alla destabilizzazione elettrica di un substrato aritmogeno vulnerabile. Lo studio clinico dell'atleta con aritmie è oggi ulteriormente complicato dal largo uso di sostanze illecite assunte da sportivi di ogni età, anche molto giovani, sia professionisti sia amatoriali.

La diffusione dell'uso di sostanze illecite è spesso associata a un incremento dell'assunzione di *recreational drugs* anche da parte degli stessi atleti e complicata dall'uso dei cosiddetti "integratori" che, se non rigorosamente controllati, possono contenere pro-ormoni, anabolizzanti androgeni steroidei, alcaloidi efedrinici.

LE SOSTANZE ILLECITE

Il termine "sostanze illecite" comprende:

- sostanze assunte per aumentare la performance atletica (*performance enhancing drugs*, PED); ad esempio, stimolanti, anabolizzanti, trasportatori di ossigeno, ecc.;
- "agenti mascheranti" (*masking agent*): sostanze o metodi utilizzati per mascherare la presenza di altre sostanze specifiche nell'ambito di test per il controllo antidoping; ad esempio, diuretici;
- sostanze assunte nel tentativo di "neutralizzare effetti indesiderabili", frequentemente endocrini, virilizzanti o femminilizzanti (gonadotropine, agenti antiestrogenici, inibitori dell'alfa-reduttasi, ecc.).

Ogniquale volta si parli di queste sostanze e metodi, è preferibile quindi utilizzare il termine "sostanze illecite", in quanto proibite dal Comitato Olimpico Internazionale (CIO) attraverso l'elencazione aggiornata periodicamente (ultima lista 2006) dalla indipendente World Anti-Doping Agency (WADA) [Tabella 1].

La Lista WADA 2006

L'obiettivo delle Liste Wada, compresa la 2006, è quello di fornire agli inquirenti uno standard universale di sostanze il cui semplice possesso rappresenta una violazione dei regolamenti, al fine di combattere

Tabella 1. Lista Wada 2006 "Prohibited classes of substances". (Tradotta da: www.wada-ama.org - World Anti-Doping CODE - Valid 1 January 2006 - International Standard)

1) SOSTANZE E METODI SEMPRE VIETATI (durante e fuori competizione)
A. Sostanze vietate
S1. Agenti anabolizzanti 1. Anabolizzanti androgeni steroidei (AAS) a. AAS esogeni b. AAS endogeni 2. Altri agenti anabolizzanti, inclusi ma non limitati a: clenbuterolo, zeranolo, zilpaterolo
S2. Ormoni e sostanze correlate 1. Eritropoietina (EPO) 2. Ormone della crescita (hGH), Fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), Mechano Growth Factors (MGF) 3. Gonadotropine (LH, hCG) 4. Insulina 5. Corticotropine
S3. Beta ₂ -agonisti
S4. Agenti con attività antiestrogenica
S5. Diuretici e altri agenti mascheranti
B. Metodi proibiti
M1. Aumento del trasporto di ossigeno
M2. Manipolazione chimica e fisica
M3. Doping genetico
2) SOSTANZE E METODI PROIBITI IN COMPETIZIONE
S6. Stimolanti
S7. Narcotici
S8. Cannabinoidi
S9. Glucocorticosteroidi
3) SOSTANZE PROIBITE IN PARTICOLARI DISCIPLINE SPORTIVE
P1. Alcol
P2. Beta-bloccanti

il doping negli sport competitivi. La Lista è organizzata dal 2005 in modo differente rispetto alle precedenti: tutte le sostanze *sempre* proibite, *durante e fuori competizione*, sono annoverate fra S1 e S5 per una più immediata supervisione.

Ad esempio, la lista degli Anabolizzanti androgeni steroidei (AAS) è molto estesa e comprende anche sostanze chimiche con struttura a effetti biologici analoghi, che risultano così banditi al fine di una sorveglianza futura dei farmaci illeciti che vengono via via inseriti. Nel gruppo S2, sottogruppo 2, vengono inseriti i *mechano growth factors* (MGF) variante del fattore di crescita insulino-simile, fattori coinvolti nell'ipertrofia muscolare che hanno un importante ruolo nell'adattamento muscolare all'esercizio fisico soprattutto isometrico. Gli effetti cardiovascolari degli MGF non sono ancora ben noti, ma la sostanza è già stata inserita nelle Liste WADA prevedendone un possibile impiego, compresa l'utilizzazione genetica, rappresentando essi teoricamente l'"anabolizzante ideale", il creatore di *supermice*.

I *beta₂-agonisti* sono confermati come sostanze proibite in ogni momento, a esclusione dell'uso a scopo terapeutico antiasmatico, se ben documentato. Il *clenbuterolo* è comunque totalmente bandito, sempre. La lista S4 Agenti con attività antiestrogenica è stata ampliata con altre sostanze. La *finasteride*, un riduttore dell'alfa-riduttasi usato nella patologia della prostata e nel trattamento della caduta dei capelli è stata inserita nel gruppo Diuretici e altri agenti mascheranti (S5). Tutte le infusioni venose sono bandite, a meno che non vi siano validi motivi medici documentati.

Le *sostanze proibite in competizione* comprendono: S6 Stimolanti, S7 Narcotici, S8 Cannabinoidi, S9 Glucocorticosteroidi. Esse sono tutte bandite solo durante l'attività sportiva. I beta-bloccanti sono esclusi solo durante competizioni in specifici sport individuali di destrezza la cui elencazione è stata allargata, per cui si ritiene opportuno riportarne la tabella dettagliata (Tabella 2).

È singolare che molte sostanze, compresi gli stimolanti che includono la cocaina, non siano considerate illecite al di fuori della competizione, tenendo conto del loro potente effetto aritmogenico, specie durante l'attività fisica, che può così estrinsecarsi anche durante il periodo di training. Va ricordato al riguardo che la morte improvvisa negli atleti avviene con analoga prevalenza sia durante l'attività atletica sia durante il training. È importante rammentare inoltre i possibili

effetti "tossici" cardiaci a *lungo termine* di molte di queste sostanze (ad es., stimolanti efedrinici e cocaina) con particolare riguardo a cardiomiopatie ipertrofiche e dilatative, ischemiche, miocarditiche, ecc.

EFFETTI CARDIACI DELLE SOSTANZE ILLECITE NEGLI ATLETI

Molte delle sostanze illecite comprese nell'elenco WADA possono provocare, attraverso meccanismi diretti o indiretti:

Tabella 2. Beta-bloccanti

Salvo diversamente specificato, i beta-bloccanti sono proibiti solo in competizione nelle seguenti discipline sportive:

- Aeronautica (FAI)
- Automobilismo (FIA)
- Biliardo (WCBS)
- Bobsleigh (FIBT)
- Bocce (CMSB, IPC bowls)
- Bowling (FIQ)
- Bridge (FMB)
- Curling (WCF)
- Ginnastica (FIG)
- Lotta (FILA)
- Motociclismo (FIM)
- Pentathlon Moderno (UIPM) per le discipline che includono il tiro
- Scacchi (FIDE)
- Sci/Snowboard (FIS) nello ski jumping, freestyle aerials/halfpipe e snowboard halfpipe/big air
- Tiro (ISSF, IPC) (proibiti anche fuori competizione)
- Tiro con l'arco (FITA, IPC) (proibiti anche fuori competizione)
- Vela (ISAF) solo nei timonieri di match race

I beta-bloccanti comprendono (ma non si limitano a): acebutololo, alprenololo, atenololo, betaxololo, bisoprololo, bunololo, carteololo, carvedilolo, celiprololo, esmololo, labetalolo, levobunololo, metipranololo, metoprololo, nadololo, ossiprenololo, pindololo, propranololo, sotalolo, timololo

- effetti collaterali cardiaci e in particolare aritmici a breve, medio e lungo termine;
- un esteso gruppo di patologie cardiovascolari, ipertrofiche, dilatative, ischemiche, tromboemboliche, miocarditiche ed endoaortiche (favorite da depressione delle difese immunitarie);
- aritmie di ogni tipo, sopraventricolare o ventricolare, tachi- o bradiaritmiche, focali o da rientro, frequentemente sintomatiche, anche severe e mortali;
- morte improvvisa e morte cardiaca.

Il rischio è molto aumentato in atleti con preesistenti problemi patologici cardiaci, particolarmente se dovuti a un substrato aritmogeno latente o a una patologia aritmica primaria, comprendente cardiopatie a rischio di morte improvvisa conseguenti all'assunzione prolungata delle sostanze illecite stesse.

Momenti scatenanti sono a volte rappresentati da sforzo estremo, disidratazione, condizioni ambientali sfavorevoli (umidità, alta temperatura, perfrigerazione, ecc.).

Vi è una generale tendenza ottimistica a considerare in calo l'assunzione di sostanze illecite da parte degli atleti professionisti, dati i controlli antidoping e le severe leggi restrittive attuali. Occorre però tener conto che:

- molti atleti anche professionisti usano delle *recreational drugs* evitando controlli antidoping;
- sono attualmente utilizzate sostanze illecite di difficile riconoscimento ai controlli soprattutto se introdotte di recente nel mercato clandestino, quali *designer drugs*, cioè sintetizzate solo a questo scopo e totalmente al di fuori della ricerca medico-terapeutica (ad es., TGH), ed è possibile l'utilizzo del "doping genico";

- esiste un mondo di atleti non professionisti non sottoposti a controlli che assumono farmaci illeciti di ogni tipo, iniziando anche in giovane età, spesso suggestionati da esempi, consigli empirici, fraudolenti o criminali;
- anche per individui appartenenti al mondo dello sport è possibile l'assunzione di sostanze, da sole o in associazione (ad es., alcol, cocaina, efedrinici), tipo "ecstasy", metilendirossimetanfetamina (MDMA) o analoghi (Mdea e Mbdb), che appartengono alla classe dei varianti sintetici dell'anfetamina. Queste sostanze sono inserite nella Lista WADA 2006 come S6 Stimolanti, sono di facile reperimento al mercato nero, a prezzi accessibili, a larghissima diffusione fra i giovani (dal 10 al 40% dei frequentatori di discoteche) e hanno potenziali effetti aritmici anche gravi e mortali.

Studio a lungo termine in progress in atleti competitivi aritmici

Dal 1974 è in corso uno studio cardioaritmologico relativo alla ricerca, documentazione, analisi dal significato clinico e prognostico in atleti inviati ai nostri Centri per importanti aritmie che ne mettono a repentaglio la concessione dell'idoneità sportiva o il proseguimento della carriera atletica o che sono tali da rendere necessari, in taluni casi, provvedimenti terapeutici mirati, farmacologici o interventzionali (ablazione transcateretere con RF, impianto di pacemaker cardiaci, di sistemi ICD, correzioni cardiocirurgiche [ad es., anomalie congenite delle coronarie]) e frequentemente tali da impostare terapia ibrida (farmacologica e interventzionale).

Tabella 3. Atleti competitivi aritmici. Popolazione studiata dal 1974 all'aprile 2006

Atleti	n.	Maschi	Femmine	Età media (anni)	Follow-up (mesi) min-max	Casi di SD	Casi di AC resuscitati
Tutti gli atleti	3107	2701	406	21,5	3-240	24 (0,7%)	41 (1,4%)
Atleti d'élite	359	309	50	24,4	3-224	6 (1,6%)	8 (2,0%)

AC, arresto cardiaco; SD, morte improvvisa

Dal 1974 all'aprile 2006 sono stati studiati 3107 atleti competitivi aritmici, di età media 21,5 anni, dei quali 359 (13%) di élite, età media 24,4 anni.

La casistica comprende 65 casi di arresto cardiaco dei quali 24 con morte improvvisa (0,7%) e 41 resuscitati (1,4%) [Tabella 3], inclusi 6 casi (1,6%) di morte improvvisa e 8 casi (2%) di arresto cardiaco resuscitato in atleti di élite.

Nella nostra esperienza di 34 anni di studio cardioaritmologico in atleti a rischio per aritmie significative, circa il 20% risulta classificabile come soggetto con *intact heart* anche dopo approfondite indagini diagnostiche non invasive e invasive.

Ciò induce a un continuo processo di ricerca conoscitiva delle aritmie dell'atleta, che dal 2002 comprende anche lo studio delle possibili complicanze aritmiche, compresa la morte improvvisa, per ogni singola sostanza illecita della quale si abbiano sufficienti elementi conoscitivi scientifici.

Riportiamo di seguito alcune situazioni aritmiche specifiche.

- *Fibrillazione atriale*: AAS, beta₂-stimolanti, ogni tipo di stimolante (cocaina, ecstasy, gruppo efedra), cannabinoidi, alcol, e di solito combinazioni di queste sostanze.
- *Aritmie provocate dallo sforzo*: AAS, beta₂-stimolanti, stimolanti, cannabinoidi
 - a. tachicardia da rientro nodale, fibrillazione atriale preecitata, battiti ectopici atriali e ventricolari;
 - b. tachicardia ventricolare primaria, ad esempio CPVT tipo 1 e 2 (da difetto genetico RyR2 e cal-sequestrin proteina), e secondaria a miocardite, cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa, cardiopatia coronarica, ARVD.
- *QT lungo congenito* (slantetizzazione e induzione aritmica): anabolizzanti androgenici steroidei, beta₂-agonisti, rhGH, rhIGF-1, insulina, stimolanti, cocaina, cannabinoidi.
- *QT lungo secondario*: anabolizzanti steroidei, rhGH, rhIGF-1, diuretici, cocaina.
- *Aritmie correlate a cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa, cardiopatia coronarica aterosclerotica, miocardite*: ogni tipo di anabolizzanti (steroidi,

beta₂-agonisti, insulina, rhGH, rhIGF-1), stimolanti, cocaina, narcotici.

- *Miocardite*, favorita da immunodepressione: AAS, eritropoietine, rhGH, cannabinoidi, stimolanti e cocaina.
- *IMA*: anabolizzanti steroidei, stimolanti, cocaina.
- *Morte improvvisa*: AAS, eritropoietine, stimolanti, gruppo efedra ed ecstasy, cocaina.

Gli integratori (*sport performance supplements*), spesso fraudolentemente contaminati con stimolanti o con ormoni androgeni steroidei, possono provocare:

- fibrillazione/flutter atriale, tachicardie parossistiche sopraventricolari e ventricolari anche gravi con morte improvvisa, particolarmente in soggetti predisposti;
- positività ai controlli antidoping.

Herbal ecstasy, *Ma Huang*, *Guaranà*, *Khat* (*Catha edulis*) contengono stimolanti prevalentemente efedrinici, possono provocare importanti aritmie, crisi ipertensive, morte improvvisa aritmica.

Remarks

L'assunzione di sostanze illecite nell'atleta competitivo può essere particolarmente dannosa quando il soggetto presenta:

- *Una patologia cardiaca strutturale o aritmica primaria sottostante, di solito in fase iniziale o latente*:
 - cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, coronarica aterosclerotica o congenita, aritmogena del ventricolo destro, miocardite nelle vari fasi;
 - WPW, fibrillazione/flutter atriale, tachicardia da rientro nodale, tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta, blocco AV (non parafisiologico dell'atleta).
- *Una cardiomiopatia eredo-familiare a rischio di morte improvvisa latente* (ad es., membro di famiglia) per difetto genetico codificante il cytoskeleton, il sarcomero, le giunzioni cellulari, i canali ionici:
 - QT lungo congenito (dal tipo 1 al tipo 6 per difetto genetico Ina, Iks, Ikr [canalicolari] del Ca): per

assunzione di AAS, rhGH, rhIGF-1, beta₂-stimolanti, cocaina, diuretici;

- sindrome di Brugada: assunzione di cocaina.
- *Patologie cardiache ex novo*, quali cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, miocardite, cardiopatia coronarica aterosclerotica dovute ad assunzione a lungo termine e/o ad alte dosi di sostanze illecite: narcotici, AAS, beta₂-stimolanti, rhGH, rhIGF-1, insulina, stimolanti (gruppo efedra, cocaina).

Combinazione di sostanze illecite

Le conseguenze aritmiche sono estremamente frequenti e gravi quando vengono impiegate associazioni di più tipi di sostanze illecite, sia al fine PED sia come agenti "mascheranti" o "neutralizzanti effetti ormonali" indesiderati. Ad esempio, è molto comune l'impiego di anabolizzanti di classi diverse, di *stacking* (più AAS di tipo diverso), di associazioni di più tipi di stimolanti (derivati efedrinici, ecstasy, cocaina) nonché l'associazione di ogni tipo di sostanza illecita con l'alcol.

Al riguardo, la combinazione di cocaina e alcol rappresenta una causa frequente di gravi aritmie, di infarto miocardico e di morte improvvisa. La combinazione dell'assunzione di rGH e/o di fattore di crescita insulino-simile con AAS comporta un aumento del rischio aritmico in quanto provoca un incremento

del grado di ipertrofia ventricolare patologica maggiore rispetto all'assunzione delle singole sostanze.

CONCLUSIONI

L'assunzione di molte delle sostanze illecite riportate dall'elenco Wada 2006 può provocare negli sportivi di ogni età, compresi quelli molto giovani, aritmie di vari tipi, anche severe, e precipitare la morte improvvisa. Ciò può avvenire più frequentemente in alcune condizioni cliniche particolari nelle quali le sostanze assunte, spesso in combinazione, agiscono come fattori aggravanti e precipitanti:

- 1) in presenza di una patologia aritmogena latente in fase iniziale acquisita o geneticamente determinata e comunque di un substrato aritmico preesistente;
- 2) in conseguenza di una patologia cardiaca *ex novo* dovuta all'assunzione a lungo termine di una o più sostanze illecite di solito a dosi soprafisiologiche e in deleterie combinazioni farmacologiche. Queste patologie "tossiche" comprendono tipi particolari di cardiomiopatie di tipo ipertrofico e dilatativo, possono provocare l'insorgenza, l'aggravamento, l'accelerazione di una cardiopatia aterosclerotica e tromboembolica, nonché indurre la comparsa di miocardite, temibile patologia favorita dalla frequente presenza di immunodepressione indotta dalle sostanze illecite stesse.